

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/102778 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/81, 213/89, 401/12, 401/14, 405/12, 405/14, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 453/02, A61K 31/439, 31/4418, 31/4427, 31/443, 31/4433, 31/4436, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/506, 31/5355, 31/5377, 31/55, A61P 1/00, 1/04, 1/16, 9/04, 9/10, 11/00, 11/04, 11/06, 13/12, 19/02, 29/00, 31/04, 31/12, 37/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05926

(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 13 日 (13.06.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-182296 2001 年 6 月 15 日 (15.06.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩田 正洋 (IWATA, Masahiro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 河野 則征 (KAWANO, Noriyuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 貝沢 弘行 (KAIZAWA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製

薬株式会社内 Ibaraki (JP). 宅和 知文 (TAKUWA, Tomofumi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 塚本一成 (TSUKAMOTO, Issei) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 瀬尾 竜志 (SEO, Ryushi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 八尋 清 (YAHIRO, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 小林 幹 (KOBAYASHI, Miki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

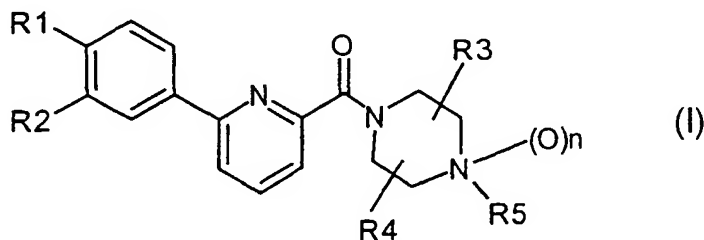
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PHENYL-PYRIDINE CARBONYL PIPERAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: フェニルピリジンカルボニルピペラジン誘導体



(57) Abstract: A compound represented by the following general formula, which has phosphodiesterase IV inhibitory activity; a use of the compound; and an intermediate thereof. (I) (In the formula, R1 and R2 each is hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower alkoxy, etc.; R3 and R4 each is hydrogen, (substituted) lower alkyl, halogeno, etc.; R5 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, etc.; and n is 0 or 1.)

[続葉有]

WO 02/102778 A1

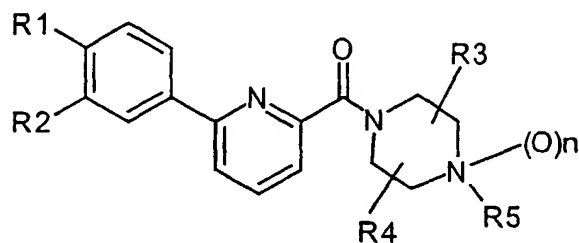


添付公開書類：
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記一般式で表される4型ホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物と、その用途および中間体化合物に関する。



(式中、

R1、R2：水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ等、

R3、R4：水素、(置換)低級アルキル、ハロゲン等、

R5：水素、低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等、

n：0又は1である。)

フェニルピリジンカルボニルピペラジン誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に 4 型ホスホジエステラーゼ (PDE4) 阻害剤として有用なフェニルピリジンカルボニルピペラジン誘導体に関する。

背景技術

これまで気道の可逆的閉塞とされてきた喘息は、現在では、多くの炎症細胞が関与する慢性気道炎症に基づく気道過敏・気道閉塞を特徴とする疾患としてとらえられるようになった。その患者数はこれまで増加の一途をたどっており、今後もさらに増えることが予想される。

喘息の治療には現在、抗炎症薬として吸入ステロイド薬が、また気管支拡張薬としてプロカテロール等の β 刺激薬及びアミノフィリンやテオフィリン等のキサンチン誘導体が主に使用されている。

吸入ステロイド薬は、広範な抗炎症作用を有し、喘息治療薬としての有用性は高いが、適切な吸入方法の指導が必要であることやステロイド抵抗性の喘息患者の存在などが指摘されている (ASTHMA 13-1, 69-73 (2000)、内科 81, 485-490 (1998))。

気管支拡張薬は、気道平滑筋において細胞内アデノシン 3',5'-サイクリックヌcleotide (cAMP) の産生酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化し、あるいは cAMP の分解酵素であるホスホジエステラーゼ (PDE) を阻害することにより細胞内の cAMP 濃度を上昇させ、気道平滑筋の収縮を緩解するものである (内科 69, 207-214 (1992))。細胞内 cAMP 濃度の上昇は、気道平滑筋では収縮の抑制を引き起こすことが知られており (Clin. Exp. Allergy, 22, 337-344 (1992)、Drugs of the Future, 17, 799-807 (1992))、喘息症状の改善に有効である。

しかしながら、キサンチン誘導体は血圧降下や強心作用等の全身性副作用を発現すること (J. Cyclic Nucleotide and Protein Phosphorylation Res., 10, 551-564 (1985)、J. Pharmacol. Exp. Ther., 257, 741-747 (1991))、また、 β 刺激薬は脱感作を生じやすく、使用量が増加すると手指振戦、動悸等の副作用を生ずることが知られている。

一方、慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、異常な炎症性反応と関連する可逆的ではない気流制限を特徴とする呼吸器疾患であり、現在、世界の死亡原因の第4位であるとされている(Executive summary. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), (2000))。COPD に対する薬物療法としては、現在、喘息と同様、 β 刺激薬や抗コリン薬、アミノフィリンやテオフィリン等のキサンチン誘導体といった気管支拡張薬が一般的に使用されている。また、COPD においても気道における慢性炎症の存在が閉塞性障害に大きく関与していることが注目されていることから吸入ステロイド薬も使用されるが、吸入ステロイドによる継続的治療は COPD 患者の FEV1 の長期低下を改善しないことが報告されており(N. Engl. J. Med. 340, 1948-53 (1999)、Lancet 353, 1819-23 (1999)、BMJ 320, 1297-303 (2000)、N. Engl. J. Med. 343, 1902-9 (2000))、COPD の病態を改善しうる抗炎症薬が切望されている。

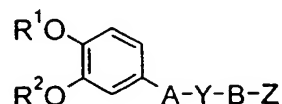
PDE は少なくとも PDE1~7 の 7 ファミリーに分類され、それぞれ分布又は機能に違いがあることが解明されてきた (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 63, 1-38 (1999))。特に PDE4 は、ヌクレオチドの中でもグアノシン 3',5'-サイクリックリン酸 (cGMP) に作用することなく、cAMP を特異的に分解するものであり、気道平滑筋及び浸潤細胞の両者でその存在が認められている。

PDE4 阻害剤は、モルモットにおける抗原及び血小板活性化因子による好酸球浸潤に対し、抑制作用を示し (Eur. J. Pharmacol., 255, 253-256 (1994))、好酸球からの障害性蛋白 (MBP、ECP) の遊離を抑制する (Br. J. Pharmacol., 115, 39-47 (1995)) ことが報告されている。さらに収縮物質 (ヒスタミン、メサコリン、LTD₄) による気道平滑筋の収縮に対し抑制作用を示すこと (Br. J. Pharmacol., 113, 1423-1431 (1994))、喘息に深く関与すると言われているサイトカインである IL-4 の産生を阻害すること (J. Invest. Dermatol., 100, 681-684 (1993))、気道における血管透過性の亢進に対して抑制作用を発現すること (Fundam. Clin. Pharmacol., 6, 247-249 (1992))、気道過敏症に対して抑制作用を示すこと (Eur. J. Pharmacol., 275, 75-82 (1995)) が報告されている。よって、PDE4 阻害剤は喘息治療剤として期待されている。

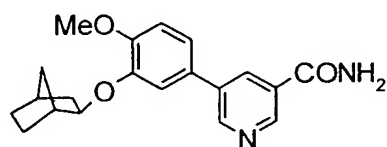
さらに PDE4 阻害薬は、COPD における気道炎症に関与しているとされる好中球に対し浸潤抑制作用を有すること (Pulm. Pharmacol. Ther. 2001 Mar; 14(2): 157-164) が報告され、また、臨床試験においても PDE4 阻害薬は、COPD 患者の呼吸機能を改善することが示され (Clin. Exp. Allergy. 1999 Jun; 29 Suppl 2: 99-109)、COPD 治療薬として

も期待されている。

WO94/12461 号公報に、PDE4 阻害活性を有する化合物として下記化合物



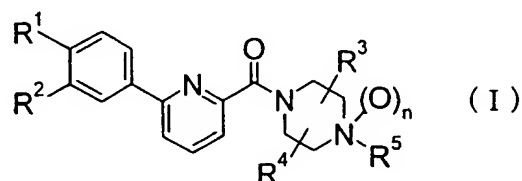
(式中、A、Y 及び B は結合等を、Z は R³ で置換されていてもよいピリジン環等を、R³ は CONR⁴R⁵ 等を意味し、R⁴ 及び R⁵ は結合する窒素原子とともに(1) 1 乃至 2 個の C₁₋₄ アルキル、CO₂R⁷、CONH₂、CON(CH₃)₂、オキソ、OH、NH₂ 及び N(CH₃)₂ から選択される基で置換されていてもよい、飽和又は不飽和 5～6 員ヘテロ環、(2)環原子として更に、O、S、NH、NCH₃、NCOCH₃ 又は NCH₂Ph から選択される 1 個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和 6 員ヘテロ環、あるいは(3)フッ素で置換されていてもよいキノリン環等を示す。) が開示されている。しかしながら、当該公報の広範なクレームにはフェニルピリジンカルボニルピペラジン誘導体を一部含むものの、具体的な化合物の記載はなく、フェニルピリジンカルボキサミド誘導体でさえ、下記 5-フェニルピリジン-3-カルボキサミドのみの記載があるにすぎない。



発明の開示

本発明者等は、PDE4 に対して良好な阻害活性を有し、経口投与可能な化合物につき鋭意検討した。その結果、6 位にフェニル基を有する新規なピリジン-2-カルボニルピペラジン誘導体が強力かつ選択的な PDE4 阻害作用を有することを知見し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規なフェニルピリジンカルボニルピペラジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、H、ハロゲン、低級アルキル、O-低級アルキル、O-(ハロゲンで置換された低級アルキル)、 NH_2 、NH-低級アルキル、N(低級アルキル) $_2$ 、NHCO-低級アルキル、O-低級アルキレン-NH-低級アルキル、O-低級アルキレン-N(低級アルキル) $_2$ 、O-低級アルキレン- CO_2R^0 、O-低級アルキレン-炭化水素環又はO-低級アルキレン-ヘテロ環、或いは R^1 及び R^2 が一体となって、O-低級アルキレン-O-

R^0 : H、低級アルキル又は CH_2 -(置換されていてもよいフェニル)、

R^3 及び R^4 : 同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲン、 CO_2R^0 、 $CONH_2$ 、 $CON(R^0)$ -(置換されていてもよい低級アルキル)、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、CO-(置換されていてもよい低級アルキル)、CO-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-(置換されていてもよいヘテロ環)又はCN、或いは R^3 及び R^4 が一体となって、低級アルキレン又はオキソ、

R^5 : H、低級アルキル、 CO_2R^0 、 $CONH_2$ 、 $CON(R^0)$ -低級アルキル、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン-置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン-置換されていてもよいヘテロ環、低級アルケニレン-置換されていてもよい炭化水素環、低級アルケニレン-置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン- R^{51} 、低級アルキレン- CO_2R^0 、CO-低級アルキル、CO-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-(置換されていてもよいヘテロ環)、CO-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、CO-O-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-O-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、 $CON(R^0)(R^{56})$ 、 $C(R^{53})(R^{54})-R^{55}$ 又は低級アルキレン- $C(R^{53})(R^{54})-R^{55}$ 、

R^{51} : CO-低級アルキル、CO-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-(置換されていてもよいヘテロ環)、CO-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、CN、OH、O-低級アルキル、O-(置換されていてもよい炭化水素環)、O-(置換されていてもよいヘテロ環)、O-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、O-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、S-低級アルキル、S-(置換されていてもよい炭化水素環)、S-(置換されていてもよいヘテロ環)、S-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、S-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、

もよい炭化水素環)、S-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、
NH(R⁰)、N(R⁰)₂、N(R⁰)-(置換されていてもよい炭化水素環)、N(R⁰)-(置換されて
いてもよいヘテロ環)、N(R⁰)-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素
環)、N(R⁰)-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、N(R⁰)CO-低級ア
ルキル、N(R⁰)CO-(置換されていてもよい炭化水素環)、N(R⁰)CO-(置換されてい
てもよいヘテロ環)、N(R⁰)CO-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素
環)、N(R⁰)CO-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、N(R⁰)CO-O-低
級アルキル、N(R⁰)CO-O-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)又
は N(R⁰)CO-O-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、

R⁵³、R⁵⁴ 及び R⁵⁵ : 同一又は互いに異なって、H、低級アルキル、CO₂R⁰、
CON(R⁰)(R⁵⁶)、R⁵¹、又は R⁵⁶、

R⁵⁶ : 置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級ア
ルキレン-置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン-置換されていても
よいヘテロ環、低級アルキレン-R⁵¹ 又は低級アルキレン-CO₂R⁰、

n : 0 又は 1、

但し、(1) R⁵ が、CO で結合する基、或いは H のとき、n は 0 を示す、(2) R³ 及び R⁴ が
ともに H のとき、R⁵ は、メチル、アセチル又はベンジル以外の基を示す。以下同
様。)

また、本発明によれば、ピリジン誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医
薬、殊に PDE4 阻害剤が提供される。

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルキレン」及び「アルケニレン」とは、直鎖状又
は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」は、例えば炭素数 1～6 のアル
キル基であり、好ましくは炭素数 1～4 個のアルキル基、より好ましくはメチル及び
エチルである。「低級アルキレン」は、上記「低級アルキル」の任意の水素原子 1 個
を除去してなる二価基を意味し、好ましくは炭素数 1～4 個のアルキレンであり、よ
り好ましくはメチレン、エチレン及びプロピレンである。「低級アルケニレン」は、
炭素数 2 以上の「低級アルキレン」の任意の位置に、1 個以上の二重結合を有する基
を意味し、好ましくは炭素数 2～4 個のアルケニレンである。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br 及び I を示す。「ハロゲンで置換された低級アルキル」

とは、例えば、1個以上のハロゲンで置換された低級アルキルを意味し、好ましくは1個以上のFで置換されたC₁₋₆アルキルであり、より好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

「炭化水素環」は、炭素数3から14個の単環～三環式の炭化水素環基を意味し、シクロアルキル、シクロアルケニル及び芳香族炭化水素、並びに、架橋されたシクロアルキル及びスピロ環を含む。またそれらが互いに縮合し、インダニルやテトラヒドロナフチル等を形成していてもよい。

「シクロアルキル」は、好ましくは炭素数3～8個のシクロアルキルであり、より好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。「シクロアルケニル」は、好ましくは炭素数5～8個のシクロアルケニルであり、より好ましくはシクロヘキセニルである。「芳香族炭化水素」は、炭素数6～14個の芳香族炭化水素基を意味し、好ましくはフェニル及びナフチル、より好ましくはフェニルである。「架橋されたシクロアルキル」としては、好ましくはノルボルニル及びアダマンチルである。

「ヘテロ環」は、環原子としてO、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する飽和又は不飽和の単環3～8員、好ましくは5～7員ヘテロ環であり、当該ヘテロ環同士、又はシクロアルキル環やベンゼン環と縮環し二から三環式ヘテロ環を形成してもよい。環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。当該ヘテロ環は飽和ヘテロ環、芳香族ヘテロ環及びその部分的に飽和されたヘテロ環を含み、飽和ヘテロ環及び部分的に飽和されたヘテロ環においては任意の炭素原子がオキシ基で置換されていてもよい。また、当該ヘテロ環は、架橋されていてもよく、スピロ環を形成してもよい（オキシ基より誘導される1,3-ジオキソラン環等のアセタール体を含む）。該ヘテロ環は好ましくは5乃至7員飽和又は不飽和単環ヘテロ環基であり、より好ましくは、ピロリジン、ピリジン、ペペリジン、モルホリン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、テトラゾール、ピラジン及びピペラジンである。

「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1～5個有していること」を示す。

「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基は、好ましくは、炭化水素環、ヘテロ環、CO₂R⁰ 或いは R⁵¹ に記載の基である。

「置換されていてもよい炭化水素環」又は「置換されていてもよいヘテロ環」における置換基は、好ましくは、下記G群から選択される基である。

G群：(i) -X-C₁₋₆アルキレン-A、(ii) -C₁₋₆アルキレン-A 又は(iii) -B で示される基。

XはO、S、SO、SO₂、NH、N(C₁₋₆アルキル)、SO₂NH、SO₂N(C₁₋₆アルキル)、
NHCO₂、N(C₁₋₆アルキル)SO₂、CO、CO₂、O-CO、CONH、CON(C₁₋₆アルキル)、
NHCO、N(C₁₋₆アルキル)CO 又はNHCONH、

Aは-CN、-OH、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆アルキル、-NO₂、-SO₃H、-NH₂、-CONH₂、-
SO₂NH₂、ハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル、-NH-C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆ア
ルキル、-N(C₁₋₆アルキル)-C₁₋₆アルキレン-O-C₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキ
レン-O-C₁₋₆アルキル)₂、-炭化水素環、-ヘテロ環、-X-C₁₋₆アルキル、-X-ハロゲン
で置換されたC₁₋₆アルキル、-X-炭化水素環、-X-ヘテロ環、-X-C₁₋₆アルキ
レン-CN、-X-C₁₋₆アルキレン-OH、-X-C₁₋₆アルキレン-CO₂H、-X-C₁₋₆アルキレン-
CO₂-C₁₋₆アルキル、-X-C₁₋₆アルキレン-NO₂、-X-C₁₋₆アルキレン-SO₃H、-X-C₁₋₆
アルキレン-NH₂、-X-C₁₋₆アルキレン-CONH₂、-X-C₁₋₆アルキレン-SO₂NH₂、-X-
C₁₋₆アルキレン-炭化水素環又は-X-C₁₋₆アルキレン-ヘテロ環、

Bは-C₁₋₆アルキル、-ハロゲン、ハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル、又はAに
記載の基である。

ここで、上記A及びBにおける炭化水素環及びヘテロ環は、C₁₋₆アルキル、
ハロゲン、ハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキル、CN、OH、O-C₁₋₆アルキル、
NH₂、NH-C₁₋₆アルキル、N(C₁₋₆アルキル)₂、S-C₁₋₆アルキル、SO-C₁₋₆アルキル、
SO₂-C₁₋₆アルキル、SO₂NH₂、SO₂NH-C₁₋₆アルキル、SO₂N(C₁₋₆アルキル)₂、
NHCO₂-C₁₋₆アルキル、CO₂H、CO₂-C₁₋₆アルキル、CONH₂、CONH-C₁₋₆アルキル、
CON(C₁₋₆アルキル)₂及びNHCO-C₁₋₆アルキルから選択される置換基を1から5
個有していてもよい。

「置換されていてもよいフェニル」における置換基は、好ましくは上記G群に示す
基であり、更に好ましくは、C₁₋₆アルキル、O-C₁₋₆アルキル又はハロゲンである。

本発明における好ましい化合物は以下の化合物である：

R¹がO-C₁₋₆アルキル、より好ましくはO-C₁₋₄アルキル、更に好ましくはO-メチルで
ある化合物。R²がハロゲン、O-C₁₋₆アルキル又はO-C₁₋₆アルキレン-炭化水素環、よ
り好ましくはハロゲン、O-C₁₋₄アルキル又はO-CH₂-C₃₋₈シクロアルキル、更に好まし
くはO-メチルである化合物。R³及びR⁴が、H、C₁₋₆アルキル又はオキソ、より好ま
しくはH又はメチル、更に好ましくはHである化合物。ここにより更に好ましくは、

R¹ 及び R² が共に O-メチル、R³ 及び R⁴ が共に H、且つ、n が 0 である化合物。また、R⁵ が置換されていてもよい炭化水素環又は置換されていてもよいヘテロ環、より好ましくは置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよいピリジルである化合物で、当該フェニル及びピリジルは、前記 G 群から選択される基を 1 又は 2 個、好ましくは 1 個有する。

本発明における特に好ましい化合物は以下の化合物である：

1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-{4-[6-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)エタノン、1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン、4'-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}アセトアニリド、3-ジエチルアミノ-4'-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}プロパンアニリド、4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)モルホリン、1-[2-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェノキシ)エチル]ピペラジン-4-オール、4-{2-[(6-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}-3-ピリジル)オキシ]エチル}モルホリン、trans-5-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル}フェニル)ペンタン酸及び1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-{4-[(1-オキシド-4-ピリジル)メトキシ]フェニル}ピペラジン。

本発明化合物は置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。

また、本発明化合物は不斉炭素原子を有する場合があります、これに基づく (R) 体、(S) 体の光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

更に、本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明の NH₂、OH、CO₂H 等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年) 第 7 巻 分子設計 163-198 に記載の基が挙げられる。

本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合も

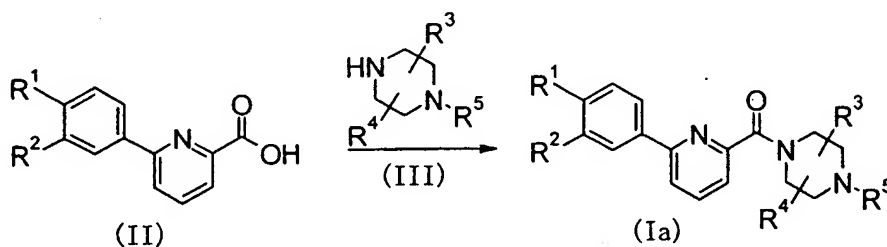
ある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明は、本発明化合物（I）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

（製造法）

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(T. W. Greene)及びウツツ(P. G. M. Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。また、本発明化合物のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた本発明化合物を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

第1製法



本製法は、カルボン酸化合物 (II) よりアミド化反応により本発明化合物 (I a) を製造する方法である。

反応は、化合物 (II) を縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)等)、場合によっては、更に添加剤 (例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等) の存在下、ピペラジン化合物 (III) と縮合することにより行うことができる。また、化合物 (II) と上記添加剤との活性エステル体を一旦単離後、ピペラジン化合物 (III) と縮合してもよい。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。

第2製法

本発明化合物の一般式 (I) における基 R^5 上に種々の置換基を有する化合物、或いは R^1 若しくは R^2 がアルコキシ基以外の基である化合物は、本発明化合物を原料として、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。特に、上記第1製法により得られる R^5 が H の化合物を製造原料として、種々の反応に付すことにより、 R^5 の変換を容易に行うことができる。例えば以下の反応が適用できる。

(1) 求核置換反応によるアルキル化

O-、S-又はN-アルキル化反応は、OH、SH 又は一級乃至三級アミノ基を有する化合物と、アルキルクロリド等のアルキルハライド又は有機スルホン酸エステル等のアルキル化剤とを反応させることで製造できる。あるいは、光延反応に付すことによっても製造できる。芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類 (メタノール、エタノール等)、DMF、NMP、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の反応に不活性な有機溶媒中、当量あるいは一方を過剰量用いて、冷却下～加熱下に行われる。水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化

カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

(2) 還元的アルキル化

一級若しくは二級アミンを有する化合物と、ケトンやアルデヒド等のカルボニル化合物とを反応させることにより、アルキル化を行うことができる。反応は還元的アルキル化の常法を用いることができ、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。

(3) アミド化、スルホンアミド化及びエステル化

カルボン酸若しくはスルホン酸化合物を用い、前記第1製法の縮合剤を使用する方法又はそれらの反応性誘導体を使用する方法により製造できる。カルボン酸若しくはスルホン酸化合物の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、活性エステル等が使用できる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」22巻(1992年)(丸善)等に記載の方法により行うことができる。

(4) 加水分解

カルボン酸エステル体を加水分解することによって、カルボキシル基を有する本発明化合物を製造できる。反応は加水分解の常法を用いることができ、例えば、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」のカルボキシル基の脱保護反応等に記載の方法を適用することができる。

(5) 酸化

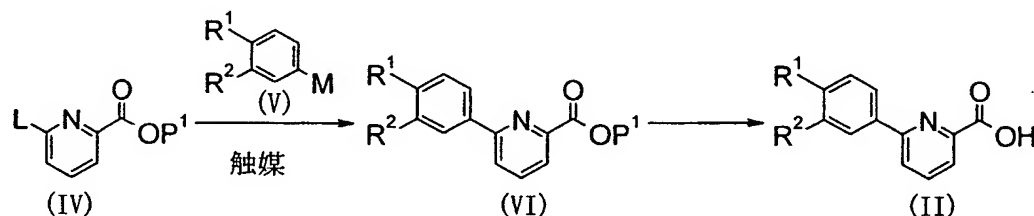
ピリジン N-オキシド等のオキシド化合物はピリジンやアミノ基等を有する化合物を酸化することにより製造できる。酸化剤としては、過酸化水素、Oxone (商品名、Aldrich)、過ホウ酸ナトリウム等の無機酸化剤や過酢酸、m-クロロ過安息香酸、ジメチルジオキシラン等の有機酸化剤を用いることが出来る。反応はハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、酢酸、水等の反応に不活性な溶媒中または無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、原料化合物に対し酸化剤を当量若しくは過剰に用いることができ、無機酸(好ましくは、硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸)、有機酸(好ましくは、酢酸、トリフルオロ酢酸)、無機塩基(好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム)の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、スルフィニル又はスルホニル化合物はスルファニル化合物を用い、同様の酸化反応に付すことにより製

造できる。

(6) 接触還元

OH 基を有する本発明化合物は、O-ベンジル基を有する化合物を脱ベンジル化反応に付すことにより製造できる。例えば、水素雰囲気下、パラジウム炭素触媒の存在下に反応を行う接触還元の常法を用いることができ、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」の OH 基の脱保護反応等に記載の方法を適用することもできる。また、同様の接触還元の方法により、アルケニル基をアルキル基に変換することができる。

原料合成

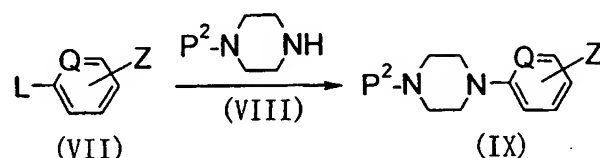


(式中、L は脱離基を、P¹ はカルボキシ基の保護基を、M は金属をそれぞれ示す。以下同様。)

カルボン酸化合物 (II) は化合物 (VI) を加水分解することにより製造できる。保護基 P¹ は前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」のカルボキシ基の保護基を適用でき、同文献に記載の脱保護反応や加水分解の常法等により除去することができる。

原料化合物 (VI) はピリジン誘導体 (IV) とアリアル金属化合物 (V) を触媒存在下にカップリングさせることにより製造できる。反応は、Comprehensive Organic Synthesis, Volume 3, 481, 1991 等に記載の方法が適用できる。脱離基 L としてはハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が、金属 M としては、例えばヒドロキシホウ素、アルキルホウ素、アルコキシホウ素、ハロゲン化マグネシウム、ハロゲン化亜鉛、アルキルズズ、アルキル銅等が挙げられる。触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム等のパラジウム錯体、或いはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル等のニッケル錯体が好ましい。反応は、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、水等の反応に不活性な溶媒中又は無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、化合物 (IV) とアリアル金属化合物 (V) を当量若しくは

一方を過剰に用いることができ、トリエチルアミン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、メトキシナトリウム又は *tert*-ブトキシカリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。



(式中、QはCH又はNを、P²はH又はアミノ基の保護基を、ZはG群より選択される基等をそれぞれ示す。)

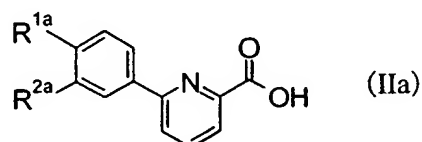
原料化合物 (IX) は、アリール誘導体 (VII) を保護されていてもよいピペラジンとのカップリング反応又はイブソ置換反応に付すことによって合成できる。カップリング反応は前記原料化合物 (VI) の製造法に記載の方法が適用できる。イブソ置換反応は前記 (1) 求核置換反応によるアルキル化の条件が適用できる。保護基 P² は前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)」のアミノ基の保護基を適用でき、反応後、原料化合物 (IX) を同文献に記載の脱保護反応により除去することができる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

更に、本発明はフェニルピリジンカルボニルピペラジン誘導体 (I) の製造上有用な、新規な中間体であるカルボン酸化合物 (IIa) にも関する。



(式中、

R^{1a} は、ハロゲン、低級アルキル、O-低級アルキル、O-(ハロゲンで置換された低級アルキル)、 NH_2 、NH-低級アルキル、 N (低級アルキル) $_2$ 、NHCO-低級アルキル、O-低級アルキレン-NH-低級アルキル、O-低級アルキレン- N (低級アルキル) $_2$ 、O-低級アルキレン- CO_2R^0 、O-低級アルキレン-炭化水素環又は O-低級アルキレン-ヘテロ環、

R^{2a} は、H、又は R^{1a} に記載の基、

或いは R^{1a} 及び R^{2a} が一体となって-O-低級アルキレン-O-を示す。

但し、(1) R^{2a} が H のとき、 R^{1a} はメチル、エチル、OMe、 NH_2 、NHMe 又は Cl 以外の基を、(2) R^{2a} がメチルのとき、 R^{1a} はメチル以外の基をそれぞれ示す。以下同様。)

当該カルボン酸化合物 (IIa) は前記製造中間体に記載のカルボン酸化合物 (II) に包含される。化合物 (IIa) における R^{1a} 及び R^{2a} の好ましい基は、前記化合物 (I) における R^1 及び R^2 の好ましい基と同様である。

産業上の利用可能性

また、本発明化合物 (I) は、PDE4の阻害活性に優れており、PDE4が関与する呼吸器疾患（例えば気管支喘息（アトピー性喘息を含む）、COPD、慢性気管支炎、肺炎性疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）等）の予防・治療剤として有用である。特に気管支喘息及びCOPDの予防・治療薬として期待できる。

更に、本発明化合物 (I) は、PDE4 の関与が知られているその他の疾患、例えばサイトカイン (IL-1、IL-4、IL-6 及び TNF (腫瘍壊死因子)) 等の関与する疾患（例えば、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）、循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）等の予防・治療薬としても有用である。

本発明化合物 (I) の有用性は以下の試験により確認した。

試験例 1. PDE4阻害活性

1) PDE4を含有する溶液は、以下の通りラット心室筋より精製した。雄性ウイスターラットよりエーテル麻酔下で摘出した心臓を生理食塩水で洗浄後、心室を分離した。分離した心室をはさみで細かく切断し、これを1%Protease Inhibitor Cocktail For Mammalian Cell Extracts (SIGMA)を含む緩衝液 A (20 mM Bis-Tris、50 mM 酢酸ナ

トリウム、2 mM EDTA、5 mM 2-メルカプトエタノール、2 mM benzamidene、0.05 mM phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride、pH 6.5)に懸濁後、ポリトロンにより細胞を破壊し、超遠心(100,000 G、60分間、4℃)することにより可溶性画分を得た。

2) 緩衝液Aで平衡化された2.6×10 cm Qセファローズカラムに、得られた可溶性画分を充填した。ついで該カラムを緩衝液A 1200 mlで洗浄し未結合蛋白を除去した。該カラムに結合した蛋白を0.05～1.00 M酢酸ナトリウムの線形勾配液を含有する緩衝液A 750 mlを用いて溶出し、7 ml分画110本を回収した。cGMP及びカルシウム／カルモジュリン存在または非存在下で得られた各分画のcAMP代謝PDE活性について検査した。各分画中のcAMPの代謝活性を有しかつcGMP又はカルシウム／カルモジュリンの存在によりcAMP代謝活性が影響を受けない分画をPDE4阻害活性を検査するための貯蔵溶液として使用した。

3) 試験化合物は所望の濃度を40 mM Tris-HCl(pH 8.0)、5 mM 塩化マグネシウム、4 mM 2-メルカプトエタノール、1 μM cAMP、1 μCi/ml [³H]cAMP及びPDE4貯蔵溶液の含有している反応混合液中で30℃で10分間反応させた。反応液に半量の18 mM 硫酸亜鉛、5 μM 3-ISOBUTYL-1-METHYLYXANTHINE(IBMX)を含む20 mg/ml Polylysine coated yttrium silicate SPA beads(Amersham)懸濁液を加え反応を停止させ、放射活性を測定した。

IC₅₀はPDE4の代謝活性を50%阻害する試験化合物濃度として、各化合物について算出した。上記試験法とWO97/19078公報記載の方法を応用して、PDE1、PDE2、PDE3及びPDE5阻害活性を同様に測定した。

上記測定の結果、実施例2、10、15、32、43、45、77、95、99及び112の化合物は、PDE4に対し12 nM以下のIC₅₀を示した。また、同濃度ではPDE1、PDE2、PDE3及びPDE5に対し阻害活性をほとんど示さなかった。従って、本発明化合物は強力かつ選択的なPDE4阻害剤であることが確認された。

試験例2. TNF-α産生阻害活性を指標とした経口吸収性及び体内動態評価試験

1) 8週齢雄性フィッシャーラットに、0.5%メチルセルロース精製水に懸濁した試験化合物10 mg/kgを経口投与した。また対照群には、溶媒(0.5%メチルセルロース精製水、3 ml/kg)を同様に投与した。経口投与後、経時的にエーテル麻酔を施したラットの尾静脈よりヘパリン存在下で採血を行い、常法に従って血漿を調製した。

2) 96穴培養プレートに1穴あたりの全量が200 μlとなるように、上で調製した血

漿(最終濃度 2.5%)、10%牛胎児血清を含む RPMI1640 培地、雄性ウイスターラットの全血 20 μ l 及び LPS(最終濃度 3 μ g/ml)を分注し、CO₂インキュベーターを用いて 37°C で一晚培養した。培養終了後、プレートを遠心(1500 r.p.m.、10 分間)し、上清を回収し、市販の ELISA kit を用いて上清中の TNF- α 量を測定した。

上記試験の結果、本発明化合物は良好な経口吸収性を有することが判明した。

上記阻害活性測定試験の結果、本発明化合物 (I) は PDE4 に対し選択的で強力な阻害活性を示すことが確認され、また経口吸収性も良好であることから、PDE4 の関与する疾患の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

試験例 3. 抗原誘発ラット気道内好酸球浸潤に対する作用

4週齢のBrown Norway系雌性ラット(日本チャールスリバー、神奈川)に感作用OA溶液(最終濃度: OA; 1 mg/ml, Al(OH)₃; 20 mg/ml)を、3日間連続して1匹当たり1 ml 腹腔内投与することにより抗原感作を行った。なお、投与初日をDay 0とした。Day 21又は22に1%OA/生理食塩液を超音波ネブライザー(NE-U12、オムロン)で霧化し、感作ラットに20分間吸入させることで抗原暴露し、気道内への好酸球の浸潤を惹起した。また、生理食塩液を吸入暴露した群を正常対照群として用いた。試験化合物を0.5%MC水溶液に懸濁し、抗原吸入暴露開始の1時間前に経口投与した。なお動物は、抗原吸入暴露の前日より絶食とし、抗原吸入暴露後に絶食を解除した。抗原吸入暴露から24時間後、動物をネンブタール麻酔下に開腹し腹部大動脈より放血致死させた後、気管にカニューレ(6 Fr-アトム静脈カテーテル、アトム)を挿入し2 mlのヘパリン(1 unit/ml)含有生理食塩液を注入・回収する操作を5回(計10 ml)繰り返すことにより、気管支肺胞洗浄(BAL: Bronchoalveolar Lavage)を行った。回収したBAL液を500xg (4°C、10分間)で遠心後、上清を除去し、その沈渣(細胞画分)を500 μ lのヘパリン(1 unit/ml)含有生理食塩液で再懸濁した。再懸濁液の総白血球濃度を血球計数装置(Celltac- α 、日本光電)で測定した後、塗抹標本作製し鑑別用血液染色液(ディフ・クイック、国際試薬)で染色後、顕微鏡下で観察し、形態的特徴から好酸球の存在比率を算出した。総白血球数及び好酸球存在比率より、好酸球数の総数を算出し、薬物の効果を評価した。

試験例 4. ラットLPS誘発気道内好中球浸潤に対する作用

適量のケタミン/キシラジン混合液を腹腔内投与することにより麻酔を施した6週齢のWistar系雄性ラット(日本チャールスリバー、神奈川)に、生理食塩液に溶解した

10 μ g/ml の LPS (Lipopolysaccharide E.coli 0127:B8 Boivin, DIFCO) 溶液を 200 μ l ソンデを用いて気道内投与することで気道内への好中球の浸潤を惹起した。また、生理食塩液を気道内投与した群を正常対照群として用いた。試験化合物を 0.5%MC 水溶液に懸濁し、LPS 気道内投与の 1 時間前に経口投与した。なお動物は、LPS 気道内投与の前日より絶食とし、LPS 気道内投与後に絶食を解除した。LPS 気道内投与から 24 時間後、動物をネンブター麻酔下に開腹し腹部大動脈より放血致死させた後、以下上記試験例 3 と同様にして総白血球濃度を測定した。更に同様にして、顕微鏡下で観察した形態的特徴から好中球の存在比率を算出した。総白血球数及び好中球存在比率より、好中球数の総数を算出し、薬物の効果を評価した。

本発明化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人 1 日当たり 0.001 mg/kg 乃至 100 mg/kg 程度であり、これを 1 回で、あるいは 2～4 回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常、成人 1 回当たり 0.0001 mg/kg 乃至 10 mg/kg の範囲で 1 日に 1 回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人 1 回当たり 0.0001 mg/kg 乃至 1 mg/kg の範囲で 1 日に 1 回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エ

タノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH 調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせる溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例 1

6-クロロピリジン-2-カルボン酸メチル、3,4-ジメトキシフェニルホウ酸、ジメトキシエタン及び水の混合物に酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン及び炭酸ナトリウムを加え 100℃で 1 時間反応して、6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン

酸メチルを得た。得られた化合物を THF-メタノール混合溶液中、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え 60℃で 30 分間反応して、6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸を得た。

参考例 2

4-ブロモ-2-クロロアニソールの THF 溶液に-78℃で、n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液を加え、30 分攪拌した。次いで、ホウ酸トリメチルを加え室温まで昇温し 30 分攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣を 3,4-ジメトキシフェニルホウ酸の代わりに用い、参考例 1 と同様にして、目的化合物を得た。

参考例 3

1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-メトキシベンゼンを用い、参考例 2 と同様に（但し、加水分解は 1M 水酸化ナトリウム水溶液中、100℃で 2.5 日間）して、目的化合物を得た。

参考例 4

6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸と t-ブトキシカルボニルピペラジンを用い、後述の実施例 2 と同様の方法により 1-[[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン]を得、更に、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え反応して、目的化合物を得た。

参考例 5

1-ベンジルオキシカルボニル-4-(t-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-2-カルボン酸とモルホリンを用い、後述の実施例 4 と同様の方法により、1-ベンジルオキシカルボニル-4-(t-ブトキシカルボニル)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペラジンを得、酢酸エチル中、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え反応させて、1-ベンジルオキシカルボニル-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]ピペラジンを得た。この化合物をトルエン中、ブロモベンゼン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル及びナトリウム t-ブトキシド存在下、1 日間加熱還流して、1-ベンジルオキシカルボニル-2-モルホリノカルボニル-4-フェニルピペラジンを得た。更に、得られた化合物をエタノール中、10%パラジウム炭素存在下、常圧の水素雰囲気下、室温で 1.5 日間攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を留去して得られた残渣をエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素及びギ酸アンモニウムを加え、油浴温度 70℃で 2.5 日間攪拌して、目的化合物を得た。

参考例 6

4-ブロモ-2-エチルフェノールの DMF 溶液に、炭酸カリウム、臭化ベンジルを加え、油浴温度 60℃で 30 分間攪拌して、ベンジル(4-ブロモ-2-エチルフェニル) エーテルを得、次いで参考例 2 の前半部分と同様に処理して、6-(4-ベンジルオキシ-3-エチルフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを得た。得られた化合物のメタノール及び THF の混合溶液中、10%パラジウム炭素存在下、常圧の水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌して得られた生成物をトリフルオロ酢酸に溶解し、氷冷下ペンタメチルベンゼンを加え、油浴温度 50℃で 1 時間、更に室温で 4.5 日間攪拌し、6-(3-エチル-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを得た。得られた化合物をピリジン中、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理し、6-(3-エチル-4-トリフルオロメタンスルホンオキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを得た。更に、上記で得られたエステル体の 1,4-ジオキサン溶液に、トリブチルビニルスズ、塩化リチウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノールを加え、18 時間加熱還流した後、更にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え、2 日間加熱還流した。次いで室温下、フッ化カリウムを加え、室温で 2 日間攪拌し、6-(3-エチル-4-ビニルフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを得た。この化合物をメタノール中、1M 水酸化ナトリウム水溶液で処理し、目的化合物を得た。

参考例 7

6-(3-エチル-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルの DMF 溶液に、炭酸カリウム、ヨウ化メチルを加え、油浴温度 70℃で 2 時間攪拌し、6-(3-エチル-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを得、次いでメタノール及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液中、油浴温度 60℃で 1 時間攪拌して、目的化合物を得た。

参考例 8

4-ヨードフェノールを DMF 中、炭酸カリウムの存在下、2-塩化ジメチルアミノエタン塩酸塩と加熱下反応させ、[2-(4-ヨードフェノキシ)エチル]ジメチルアミンを得た。得られた化合物を、ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル、ナトリウム *t*-ブトキシド、トリ(2-メチルフェニル)ホスフィン及び触媒量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)存在下、トルエン中、加熱下反応させて、目的化合物を得た。

参考例 9

2,6-ジクロロピラジンを N,N-ジメチルイミダゾリジノン中、炭酸カリウムの存在下

ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルと加熱下反応させ、目的化合物を得た。

参考例 10

6-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを THF-メタノール混合溶媒中、パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下攪拌して、6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを得た。得られた化合物を、DMF 中、シクロプロピルメチルブロミド及び炭酸カリウムと加熱下反応させ、6-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸メチルを得、更に、THF-メタノール混合溶媒中、1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え加熱下反応させて、目的化合物を得た。

参考例 11

4-ブロモ-2-クロロアニソールのトルエン溶液に、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-ピペラジン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル及びナトリウム *t*-ブトキシドを加え、油浴温度 110°C で 4 時間攪拌した。以下常法により後処理精製して目的化合物を得た。

参考例 12

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピペラジンのクロロホルム溶液にトリフルオロ酢酸を加え 30 分攪拌した。以下常法により後処理精製して目的化合物を得た。

参考例 13

6-クロロニコチノニトリル及び(±)-*trans*-2,5-ジメチルピペラジンの NMP 溶液を油浴温度 120°C で 1 時間攪拌して、目的化合物を得た。

参考例 14

4-フルオロベンズアルデヒドと 1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジンの NMP 溶液に炭酸カリウムを加え加熱攪拌した。以下常法により後処理精製して目的化合物を得た。

参考例 15

150°C で溶融させたピペラジンに 2-クロロベンゾチアゾールを加え 1 時間攪拌した。以下常法により後処理精製して目的化合物を得た。

参考例 16

60%水素化ナトリウムと THF 混合物に、0°C 冷却下、ジエチルホスホノ酢酸エチルを滴下し、更に 4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ベンズアルデヒドを滴

下し攪拌した。以下常法により後処理精製して 3-{4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アクリル酸エチルを得た。更にパラジウム炭素を用い接触還元して、目的化合物を得た。

参考例 17

6-クロロ-ニコチン酸メチルとピペラジンの DMSO 溶液を油浴温度 120℃で攪拌して、目的化合物を得た。

参考例 18

1-(3-ベンジルオキシ-4-ニトロフェニル)-4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジンのメタノール-THF 混合溶液にパラジウム炭素を加え水素雰囲気下攪拌した。以下常法により後処理精製して得られた 2-アミノ-5-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-4-イル]フェノールのメタノール溶液にオルトギ酸メチル、*p*-トルエンスルホン酸を加え加熱攪拌した。以下常法により後処理精製して、目的化合物を得た。

参考例 19

N-ベンジルイミノ二酢酸を THF 中、CDI 及び 5-アミノインドールと反応させ、4-ベンジル-1-(1*H*-インドール-5-イル)ピペラジン-2,6-ジオンを得、次いで THF 中、水素化リチウムアルミニウムと反応させた。得られた化合物のエタノール溶液に濃塩酸、水酸化パラジウムを加え、3 気圧の水素雰囲気下 65 時間反応させて、目的化合物を得た。

参考例 20

4-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボアルデヒド及び 2-(ジメチルアミノ)エタノールを *t*-ブトキシカリウム存在下、DMF 中反応して得られた化合物を、メタノール中に炭酸カリウム存在下、80℃で 24 時間反応させ、目的化合物を得た。

参考例 21

4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ベンズアルデヒド及び[3-(エトキシカルボニル)プロピル]トリフェニルホスホニウムブロミドを、THF 中 *t*-ブトキシカリウム存在下反応させ、5-{4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-4-ペンテン酸エチルを得、次いで、パラジウム炭素を用い接触還元して、目的化合物を得た。

参考例 22

2-ブロモ-6-ヨードピリジン-3-オールを炭酸カリウム及び臭化ベンジルと反応させ、

3-(ベンジルオキシ)-2-ブロモ-6-ヨードピリジンを得、次いで、参考例 1 1、実施例 2 2 及び実施例 4 と同様に順次反応後、更にパラジウム炭素を用い接触還元して、目的化合物を得た。

参考例 2 3

2-ブロモ-6-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピリジン-3-オール の DMF 溶液に 60%水素化ナトリウム及び 4-ブロモブタン酸エチルを加え室温で 1 時間反応させた。以下常法により後処理精製して、目的化合物を得た。

参考例 2 4

4-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボアルデヒド及びベンジルアルコールより、参考例 2 0 及び実施例 4 と同様に順次処理し、次いでパラジウム炭素を用い接触還元し、更に参考例 2 3 と同様に処理して、目的化合物を得た。

参考例 2 5

4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジンに 1,2-ジブロモエタン、2M 水酸化ナトリウム水溶液、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素塩及び水を加え、60℃で攪拌した。反応液を冷却後、水及びクロロホルムを加え、不溶物を濾去し、以下常法により後処理精製して、目的化合物を得た。

参考例 2 6

2,5-ジブロモピリジン及び 2-(ジメチルアミノ)エタノールの DMF 溶液にカリウム *t*-ブトキシドを加え、油浴温度 100℃で 3 時間攪拌して、N-{2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]エチル}-N,N-ジメチルアミンを得、更に参考例 1 1 及び参考例 1 2 と同様にして、目的化合物を得た。

参考例 2 7

2-(ベンジルオキシ)-6-ブロモナフタレンを用い、参考例 1 1、実施例 2 2 及び実施例 4 と同様に順次処理して、1-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフチル]-4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジンを得た。この化合物をトリフルオロ酢酸に溶解し、氷冷下ペンタメチルベンゼンを加え、室温で 2 時間、更に油浴温度 40℃で 2 時間攪拌して、目的化合物を得た。

参考例 2 8

(±)-trans-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒドのアセトニトリル溶

液にジ(*t*-ブトキシカルボニル)ジカルボネート及び4-ジメチルアミノピリジンを加え攪拌した。以下常法により後処理精製して、目的化合物を得た。

参考例 29

フルオロ-4-ニトロベンゼン及び(±)-*trans*-2,5-ジメチルピペラジンの NMP 溶液を油浴温度 120°C で 3 時間攪拌して、(±)-*trans*-2,5-ジメチル-1-(4-ニトロフェニル)ピペラジンを得、更に実施例 4 と同様にして、目的化合物を得た。

参考例 30

6-クロロキノリン 1-オキシドの無水酢酸溶液に、3-オキシ酪酸メチルを加え、油浴温度 40°C で 30 分間攪拌し、得られた化合物を 10% 塩酸に加え室温で反応させ、(6-クロロキノリン-2-イル)酢酸メチルを得た。この化合物を更に、参考例 11、実施例 2 及び実施例 4 と同様に順次処理して、目的化合物を得た。

上記参考例又は下記実施例の方法と同様にして、後記表 1～5 に示す参考例 31～69 の化合物をそれぞれ得た。参考例 1～69 の化合物の構造及び物理化学的データを表 1～5 に示す。

実施例 1

2-オキシ-3-フェニルピペラジン 740 mg の THF 20 ml 溶液に水素化リチウムアルミニウム 638 mg を加え、3 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、硫酸ナトリウム 10 水和物を反応液中にゲルがなくなるまで加え、しばらく攪拌した後不溶物を濾去した。溶媒を留去して得た粗製の 2-フェニルピペラジンを、6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 500 mg の THF 20 ml 溶液に加え、更に WSC 塩酸塩 556 mg 及び HOBt 260 mg を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、無色無定型結晶(670 mg)を得た。この化合物をエタノールに溶解し、フマル酸 192 mg を加えてフマル酸塩とした後、エタノール-酢酸エチルから再結晶を行って、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(3-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン 0.5 フマル酸塩 607 mg を無色結晶として得た。

実施例 2

6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 500 mg の THF 20 ml 溶液に氷冷下、塩化オキサリル 0.18 ml 及び DMF 1 滴を加えた。30 分攪拌後、反応液を氷冷下、4-(4-メ

トキシフェニル)ピペラジン 370 mgのピリジン 10 ml溶液に滴下した。室温まで昇温して更に30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、更に酢酸エチル-アセトニトリルから再結晶を行い、1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン 370 mgを無色結晶として得た。

実施例 3

4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 0.62 gを 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 15 ml 中反応させた。溶媒を留去して得られた粗生成物 0.86 g の DMF 15 ml 溶液に、WSC 塩酸塩 0.34 g、HOBt 0.24 g 及び 6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 0.41 g を加え、室温下 65 時間反応させた。更に WSC 塩酸塩 0.34 g、HOBt 0.24 g 及びトリエチルアミン 0.50 ml を加え、室温下 8.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製後、得られた化合物をシュウ酸 106 mg により造塩し、再結晶(エタノール)して、1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ピペラジン ニシュウ酸塩 253 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例 4

6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 500 mg、1-(5-クロロチアゾール-2-イル)ピペラジン 500 mg の THF 20 ml 溶液に、WSC 塩酸塩 400 mg、HOBt 320 mg 及びトリエチルアミン 0.3 ml を室温で加えた。4 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、更にジイソプロピルエーテル-アセトニトリルから再結晶して、1-(5-クロロチアゾール-2-イル)-4-[(6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン 560 mg を無色結晶として得た。

実施例 5

4-[N-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)アミノ]ブタン酸 エチルの THF 溶液に、36%ホルマリン水溶液、酢酸及びト

リアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え攪拌した。以下常法により後処理精製して、4-[N-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-N-メチルアミノ]ブタン酸 エチルを得た。

実施例 6

3-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)プロパン酸エチル 1.01 g の THF 5 ml-メタノール 5 ml 混合溶液に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1M 塩酸水溶液 5 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、3-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)プロパン酸 673 mg を無色結晶として得た。

実施例 7

2-クロロ-6-(4-t-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピラジン 0.71 g を 4M 塩酸-酢酸エチル溶液 15 ml 中、室温下 7 時間攪拌した。溶媒を留去し、2-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピラジン塩酸塩の粗生成物を得た。得られた粗生成物と 6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 0.62 g を実施例 4 と同様の方法により、2-クロロ-6-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジン 594 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例 8

1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン 353 mg のジクロロメタン 10 ml 溶液に、m-クロロ過安息香酸 195 mg を加え 5°C で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄、次いで硫酸マグネシウムにより乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製し、次いで再結晶（エタノール-酢酸エチル）して、1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-(1-オキシドピリジン-4-イル)ピペラジン 1.5 水和物 294 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例 9

1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン 2.5 g のエタノール 70 ml 及び水 25 ml 混合溶液に塩化アンモニウム 0.15 g と還

元鉄 3.1 g を加え、2 時間加熱還流した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、更にアセトニトリル-酢酸エチルより結晶化させ、1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-(4-アミノフェニル)ピペラジン 2.1 g を淡桃色結晶として得た。

実施例 10

4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェノール 1.50 g の DMF 10 ml 溶液に 4-クロロメチルピリジン-N-オキシド 1.00 g 及び炭酸セシウム 3.00 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。60℃に昇温した後 30 分間攪拌した。4-クロロメチルピリジン-N-オキシド 1.00 g 及び炭酸セシウム 1.50 g を加え、60℃で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し、エタノールから再結晶して、1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-[4-(1-オキシド-4-ピリジルメトキシ)フェニル]ピペラジン 440 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例 11

1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン 一塩酸塩 327 mg のエタノール 6 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.28 ml 及び 2,4-ジクロロピリミジン 148 mg を加え、油浴温度 90℃で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、更にアセトニトリル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、2-クロロ-4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン 一水和物 70 mg を無色結晶として得た。

実施例 12

4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}安息香酸 171 mg の THF 5 ml 溶液に CDI 63 mg を加え、60℃で攪拌した。さらに CDI 52 mg を 2 回に分けて加え、合計 24 時間 60℃で攪拌した。反応液を室温まで冷却後、アン

モニア水 0.25 ml を加え、6 時間室温で攪拌し、更にアンモニア水 0.5 ml を加え、室温で攪拌した。析出した粗結晶を濾取し、メタノール-THF から再結晶して、4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ベンザミド 68 mg を無色結晶として得た。

実施例 1 3

4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 ベンジル 159 mg のエタノール 8 ml と THF 8 ml の混合溶液にアルゴン雰囲気下、10%パラジウム炭素 18 mg を加えた。常圧水素雰囲気下、2 時間室温で攪拌後、セライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-アンモニア水)で精製し、アセトニトリルから結晶化して、4'-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピペリジン-4-カルボキシアニリド 70 mg を無色結晶として得た。

実施例 1 4

1-(ベンゾフラン-5-イル)-4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン 1.20 g のクロロホルム 5 ml 溶液に 0°C でトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温に昇温した後 1 時間攪拌した。1 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた 1-(ベンゾフラン-5-イル)ピペラジン 910 mg のうち、500 mg を用い、以下実施例 5 と同様にして、1-(ベンゾフラン-5-イル)-4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン 420 mg を無色結晶として得た。

実施例 1 5

1-(4-アミノフェニル)-4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン 355 mg の DMF 3 ml 溶液に、1-クロロ-2-(2-クロロエトキシ)エタン 130 mg、ヨウ化ナトリウム 77 mg 及び炭酸カリウム 249 mg を加え、100°C で一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、エタノール-ジエチルエーテルから結晶化して、4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)モルホリン 210 mg を黄色結晶として得た。

実施例 1 6

1-(4-アミノフェニル)-4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン 211 mg の THF 2.5 ml 溶液に、メタンスルホンクロリド 63.5 mg、トリエチルアミン 76.8 μ l を加え、室温下一晩攪拌した。更にメタンスルホンクロリド 79 mg、トリエチルアミン 103 μ l を 2 回に分けて加え、3 時間室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化して、4'-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}メタンスルホンアニリド 175 mg を淡紫色結晶として得た。

実施例 1 7

[(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ベンゾイル)アミノ]酢酸エチル 233 mg に濃塩酸 0.8 ml を加え、室温下一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、2-プロパノール-ジイソプロピルエーテルから結晶化して、[(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ベンゾイル)アミノ]酢酸 塩酸塩を濾取した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をヘキサンから結晶化して、[(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ベンゾイル)アミノ]酢酸 水和物 88 mg を淡茶褐色結晶として得た。

実施例 1 8

2,5-ジクロロピラジン 1.51 g の NMP 7.5 ml 溶液に 1-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン 2.00 g、炭酸カリウム 2.00 g を加え 100°C で 1 時間加熱攪拌した。室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、2.73 g の 2-クロロ-5-(4-t-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)ピラジンを得た。これを用いて以下実施例 1 4 と同様にして、2-クロロ-5-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピラジンを無色結晶として得た。

実施例 1 9

2-クロロ-4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン 1 水和物 460 mg のメタノール 20 ml 溶液に、10%パラジウム炭素

150 mg を加え、常圧水素雰囲気下、室温で 23 時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、更にアセトニトリル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン 83 mg を無色結晶として得た。

実施例 2 0

4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン 297 mg に、[1,3]ジオキソラン-2-オン 623 mg、炭酸カリウム 147 mg を加え、100°C で 1 時間半攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水を加えさらに 1M 塩酸を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、酢酸エチルから再結晶して、2-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェノキシ)エタノール 41 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例 2 1

6-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}ピリジン-3-オール 213 mg の DMF 5 ml 溶液に、氷冷下、(2-クロロエチル)ジメチルアミン塩酸塩 81 mg 及び 60%水素化ナトリウム 43 mg を加えた。油浴温度 70°C で 1 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム~クロロホルム-メタノール)で精製して得た生成物(110 mg)をエタノールに溶解し、シュウ酸 40 mg を加えシュウ酸塩とした後、エタノールから再結晶して、1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-[5-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-ピリジル]ピペラジン シュウ酸塩 81 mg を無色結晶として得た。

実施例 2 2

4-[2-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェノキシ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 270 mg のクロロホルム 3 ml 溶液に 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 0.427 ml を加え、2 日間室温で攪拌した。さらにクロロホルム 2 ml と 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 1 ml を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にエタノールを加え、粗結晶を濾取し、メタノールから再結晶して、1-[6-

(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-[4-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)フェニル]ピペラジン 4 塩酸塩 水和物 114 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例 2 3

(±)-trans-1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-2,5-ジメチル 4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン 1.42 g のエタノール 37 ml 及び水 13 ml 混合溶液に塩化アンモニウム 0.16 g と還元鉄 1.66 g を加え、0.5 時間加熱還流した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、得られた化合物を 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し造塩後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄して、(±)-trans-4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル}アニリン 塩酸塩 水和物 582 mg を淡黄色結晶として得た。

上記実施例の方法と同様にして、後記表 6～8 に示す実施例 2 4～1 1 5 の化合物をそれぞれ得た。実施例 1～1 1 5 の化合物の構造及び物理化学的データを表 6～8 に示す。

実施例 1 1 6～1 4 7

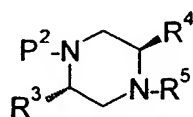
6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 13 mg (0.05 mmol) の DMF 0.7 ml 溶液に各種のアミン(0.06 mmol)の DMF 0.06 ml 溶液、ジイソプロピルエチルアミン 25 mg を加えた。2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート 23 mg の DMF 0.3 ml 溶液を加え、室温下 24 時間攪拌した。PS-イソシアネート(1.55 mmol/g, 100mg; アルゴノート社)を加え、室温下 14 時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液にクロロホルム 3 ml 及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え攪拌した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去して、後記表 9 に示す実施例 1 1 6～1 4 7 の各化合物を得た。各化合物の構造及び物理化学的データを表 9 に示す。

また、表 1 0～1 3 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

表中以下の略号を用いる。REx：参考例番号、Ex：実施例番号、No：化合物番号、

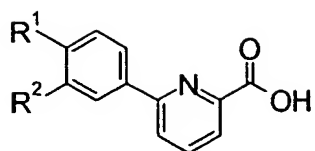
Dat : 物理化学的データ (F : FAB-MS(M+H)⁺、FN : FAB-MS(M-H)⁻、EI : EI-MS(M⁺)、MP : 融点 (°C)、NMR1 : CDCl₃ 中の ¹H NMR における特徴的なピークの δ (ppm)、NMR2 : DMSO-d₆ 中の ¹H NMR における特徴的なピークの δ (ppm)、Sal : 塩及び含有溶媒 (Ox : シュウ酸塩、Fum : フマル酸塩、空欄 : フリー体、成分の前の数字は例えば 2 HCl は 2 塩酸塩を示す)、Syn : 製造法 (数字は同様に製造した実施例番号又は参考例番号を示す)、Me : メチル、Et : エチル、cPr : シクロプロピル、tBu : t-ブチル、Ph : フェニル、Bn : ベンジル、Ac : アセチル、Pip : ピペリジン-1-イル、Pip4 : ピペリジン-4-イル、Mor : モルホリン-4-イル、Pipr : ピペラジン-1-イル、Pyrπ : ピロリジン-1-イル。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、例えば 2-Cl は 2-クロロを、3,4-diMe は 3,4-ジメチルを、2,3,4-triMe は 2,3,4-トリメチルを、4-Me-Pipr は 4-メチルピペラジン-1-イルを、3,4-(OCH₂O) は 3,4-メチレンジオキシ基をそれぞれ表す。

表 1



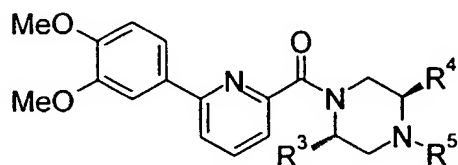
REx	Syn	P ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Dat
5	—	H		H	Ph	F: 276
13	—	H	Me	Me		F: 217
28	—	Boc	Me	Me	4-CHO-Ph	F: 319
31	REx16	Boc	Me	Me		EI: 390
32	REx21	Boc	Me	Me		FN: 417
33	REx12	H	Me	Me		F: 291
34	REx12	H	Me	Me		F: 319
35	REx13	H	Me	Me	4-CHO-Ph	F: 219
36	REx13	H	Me	Me	4-Ac-Ph	F: 233

表 2



REx	Syn	R¹	R²	Dat
1	—	MeO	MeO	NMR2: 8.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0 Hz), 3.87 (3H, s) ; F: 260
2	—	MeO	Cl	FN: 262
3	—	BnO	MeO	F: 336
6	—	CH₂=CH-	Et	F: 254
7	—	MeO	Et	F: 258
10	—	MeO	cPr-CH₂O	FN: 294
37	REx2	MeO	F	FN: 246
38	REx2	MeO	BnO	NMR1: 6.95-7.05(1H, m), 5.28(2H, s), 3.95(3H, s)
39	REx10	MeO	CF₂H-O	NMR1: 7.93-8.00 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 1.35-1.42 (1H, m)

表 3



REx	Syn	R³	R⁴	R⁵	Dat
4	—	H	H	H	F: 328
22	—	H	H		F: 421
23	—	H	H		F: 535
24	—	H	H		F: 536
25	—	H	H		F: 526
27	—	H	H		F: 470
29	—	Me	Me	4-NO₂-Ph	F: 477

表 3 (続き)

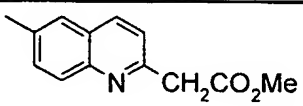
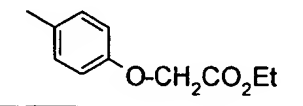
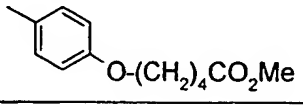
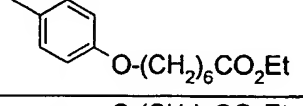
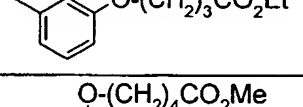
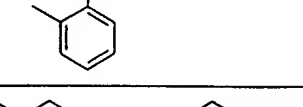
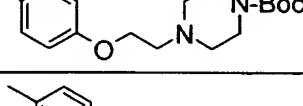
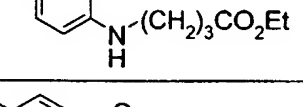
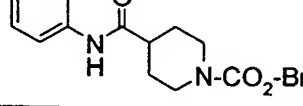
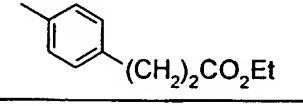
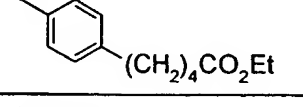
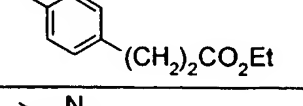
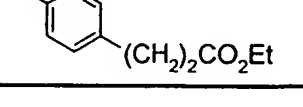
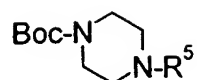
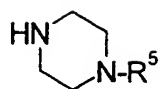
30	—	H	H		F: 527
40	REx25	H	H		F: 506
41	REx25	H	H		F: 534
42	REx25	H	H		F: 576
43	REx25	H	H		F: 534
44	REx25	H	H		F: 534
45	REx25	H	H		F: 632
46	REx25	H	H		F: 533
47	Ex5	H	H		F: 664
48	Ex5	Me	Me		F: 532
49	Ex5	Me	Me		F: 560
50	REx12 & Ex5	H	H		NMR1: 6.97 (1H,d, J=8.4 Hz), 4.12 (2H,q, J=7.2 Hz), 2.89 (2H,t, J=7.6Hz)
51	REx12 & Ex5	H	H		NMR1: 6.97 (1H,d, J=8.8 Hz), 4.12 (2H,q, J=7.2 Hz), 2.84 (2H,t, J=7.6Hz)

表 4



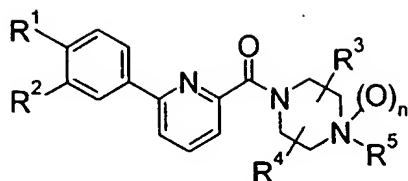
REx	Syn	R ⁵	Dat
8	—		F: 350
9	—		F: 299
11	—	3-Cl-4-OMe-Ph	NMR1: 6.99 (1H,d,J=2.8Hz), 3.85 (3H,s), 1.48 (9H,s)
14	—	4-CHO-Ph	NMR1: 9.80 (1H,s), 3.37-3.40 (4H,m), 1.49 (9H,s)
16	—		NMR1: 4.12 (2H,q,J=7.2Hz), 2.87 (2H,t,J=7.6Hz), 1.48 (9H,s)
18	—		NMR1: 7.97 (1H,s), 3.15-3.19 (4H,m), 1.49 (9H,s)
21	—		NMR1: 4.12 (2H,q,J=7.2Hz), 2.31 (2H,t,J=7.2Hz), 1.48 (9H,s)
52	REx11	3-F-4-OMe-Ph	NMR1: 6.72(1H,dd,J=14,2.8Hz),3 .85(3H,s),1.48(9H,s)
53	REx11		NMR1: 7.58 (1H,d,J=2.4Hz), 3.07-3.09 (4H,m), 1.49 (9H,s)
54	REx11	4-(NEt ₂)-Ph	F: 334
55	REx14		NMR1: 7.91 (1H,d,J=2.4Hz), 3.58-3.61 (4H,m), 1.49 (9H,s)
56	REx14	2-Cl-4-Ac-Ph	NMR1: 7.07 (1H,d,J=8.8Hz), 3.08-3.12 (4H,m), 1.49 (9H,s)
57	REx14		NMR1: 9.80 (1H,s), 3.54-3.58 (4H,m), 1.49 (9H,s)
58	REx16		NMR1: 6.60 (1H,d,J=8.8Hz), 4.12 (2H,q,J=7.2Hz), 2.56 (2H,t,J=7.6Hz)
59	REx10 & REx14		NMR1: 8.01 (1H,d,J=8.4Hz), 5.22 (2H,s), 1.49 (9H,s)

表 5



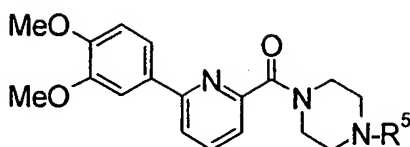
REx	Syn	R ⁵	Dat
12	—	3-Cl-4-OMe-Ph	F: 227
15	—		F: 220
17	—		F: 222
19	—		EI: 201
20	—		F: 252
26	—		F: 251
60	REx12	3-F-4-OMe-Ph	F: 211
61	REx12		NMR2: 8.26 (1H,d,J=2.4Hz), 7.97 (1H,d,J=2.4Hz), 2.81-2.84 (4H,m)
62	REx12	4-(NEt ₂)-Ph	F: 234
63	REx11 & REx12		NMR1: 7.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.84 (3H, s)
64	REx11 & REx12		EI: 213
65	REx11 & REx12		F: 242
66	REx13	3-CF ₃ -4-Ac-Ph	F: 273
67	REx13	3-OH-4-Ac-Ph	F: 221
68	REx13		F: 209
69	REx13 & REx12		F: 199

表 6



Ex	Syn		Dat	Sal
1	—		NMR2: 7.63-7.73 (2H, m), 4.52 (1H, m), 2.77-3.33 (4H, m); MP: 180-181	0.5 Fum
23			NMR2: 8.09-7.93 (2H, m), 7.76-7.64 (2H, m), 1.02 (3H, d, J=6.3 Hz); MP: 205-210	HCl H ₂ O
24	Ex4		NMR2: 7.08 (1H, dd, J = 8.3, 3.0 Hz), 6.98-6.94 (2H, m), 4.08-4.01 (1H, m); MP: 147-148	
25	Ex1		NMR2: 7.93 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.86 (3H, s), 2.09 (1H, m); MP: 173-176 (dec.)	Fum
26	Ex3		NMR2: 1.10-1.13 (3H, m), 1.31-1.37 (3H, m), 2.44 (3H, s); MP: 134-135	
27	Ex6		NMR2: 0.96-0.99 (3H, m), 3.82-3.84 (6H, m), 7.05-7.11 (2H, m); MP: 160-162	
28	Ex6		NMR2: 0.95-0.98 (3H, m), 1.93-1.96 (2H, m), 3.81-3.84 (6H, m); MP: 124-127	3 H ₂ O
29	Ex4		NMR2: 8.50 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.33-1.14 (6H, m); MP: 93-99	
30	Ex15		NMR1: 7.87-7.66 (3H, m), 3.06-3.03 (4H, m), 1.12-1.04 (3H, m); MP: 167-172	
31	Ex8		NMR2: 3.81 (3H, s), 5.24 (2H, s), 8.58-8.60 (2H, m); MP: 171-174	

表 7



Ex	Syn	R ⁵	Dat	Sal
2	—	4-OMe-Ph	NMR1: 7.84 (1H, t, J=7.8 Hz), 3.96 (3H, s), 3.78 (2H, s); MP: 169-172	
3	—		NMR2: 3.85(3H,s), 3.82(3H, s), 3.13-3.16(4H,m), 2.79(6H,s); MP:136-137	2 Ox
4	—		NMR1: 7.01 (1H,m), 6.98 (1H,d, J=8.3Hz), 3.56-3.61 (4H,m); MP: 141-143	
5	—		F: 547	
6	—		NMR2: 12.06 (1H,s), 7.53 (1H,d, J=7.4Hz), 2.73 (2H,t,J=7.6Hz); MP: 169-171	
7	—		NMR2: 8.32(1H, s), 7.90(1H, s), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s); MP:160-161	
8	—		NMR2: 8.28-8.30 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s); F: 421	1.5 H ₂ O
9	—	4-NH ₂ -Ph	NMR2: 4.62 (2H, br s), 3.85 (3H, s), 2.98-3.03 (4H, m); MP: 164-165	
10	—		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.05 (2H, s), 8.19-8.23 (2H, m); MP: 182-183	
11	—		NMR1: 8.10 (1H, d, J=6.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.43 (1H, d, J=6.3 Hz); MP: 98-100	H ₂ O
12	—	4-CONH ₂ -Ph	NMR2: 3.85 (3H, s), 7.03 (1H, br s), 7.68-7.79 (5H, m); MP: 237-240	
13	—		NMR2: 1.44-1.54 (2H, m), 3.85 (3H, s), 9.59 (1H, s); MP: 217-219	
14	—		NMR1: 6.97 (1H,d,J=8.3Hz), 6.69-6.71 (1H,m), 3.20-3.30 (4H,m); MP: 176-178	
15	—		NMR2: 3.69-3.73 (6H, m), 3.85 (3H, s), 6.85-6.91 (4H, m); MP: 129-130	

表 7 (続き)


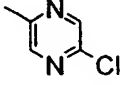
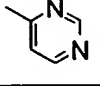

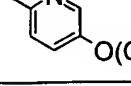
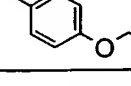
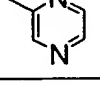
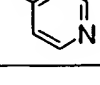
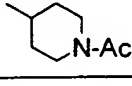
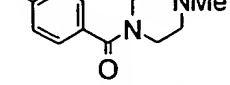
16	—	4-(NHSO ₂ Me)-Ph	NMR2: 2.88 (3H, s), 3.82 (3H, s), 9.28 (1H, s); MP: 168-170	
17	—	 CONHCH ₂ CO ₂ H	NMR2: 3.82 (3H, s), 8.55 (1H, t, J=5.8 Hz), 12.50 (1H, br s); MP: 114-117	H ₂ O
18	—		NMR1: 8.11 (1H, d, J=1.5Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3Hz), 3.69-3.80 (4H, m); MP: 160-162	
19	—		NMR1: 8.63 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=6.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz); MP: 138-139	
20	—	 O(CH ₂) ₂ OH	NMR2: 3.65-3.72 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.80 (1H, t, J=5.4 Hz); MP: 111-113	
21	—	 O(CH ₂) ₂ NMe ₂	NMR1: 6.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 2.91 (6H, s); MP: 144-147	Ox
22	—		NMR2: 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.68-7.72 (2H, m); MP: 155-158	4 HCl H ₂ O
32	Ex2	4-Ac-Ph	NMR1: 7.78(1H, dd, J= 8.3, 1.0 Hz), 3.96(3H, s), 2.53(3H, s); MP: 161-163	
33	Ex4	4-NMe ₂ -Ph	NMR2: 3.85(3H, s), 3.82(3H, s), 3.05-3.08(4H, m), 2.79(6H, s); MP: 159-161	
34	Ex4		NMR2: 8.36 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.09 (1H, d, J= 8.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s); MP: 122-124	
35	Ex4		NMR2: 8.19 (2H, d, J= 5.9 Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.45-3.52 (4H, m); MP: 155-156	
36	Ex4	2-Cl-4-OMe-Ph	NMR2: 7.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (1H, d, J =3.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz); MP: 155-156	
37	Ex4	4-CN-Ph	NMR2: 8.06(1H, d, J=7.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.47-3.54(4H, m); MP: 146-148	
38	Ex4	4-CO ₂ Et-Ph	NMR2: 3.86(3H, s), 3.45-3.51(4H, m), 1.29(3H, t, J=7.3Hz); MP: 112-114	
39	Ex5	-CH ₂ -(2-OH-3-OMe-Ph)	NMR1: 7.54 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 3.78 (2H, s), 2.76-2.66 (4H, m); MP: 155-158	
40	Ex5	 N-Ac	NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3Hz), 3.98 (3H, s), 2.09 (3H, s); MP: 120-122	
41	Ex4 & Ex7		NMR2: 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.75 (3H, d, J= 4.4 Hz); F: 530	2 HCl 2 H ₂ O

表 7 (続き)



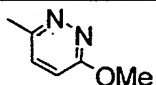
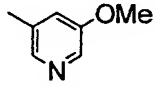
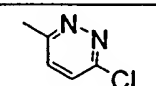
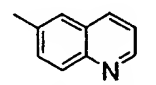
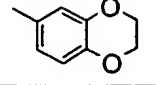
42	Ex4 & Ex7	 <chem>CCN(C)CCNC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>	NMR2: 8.67 (1H, t, d= 5.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.80 (3H, s); F: 518	2 HCl 2 H ₂ O
43	Ex3	4-NHAc-Ph	NMR2: 1.99 (3H, s), 3.85 (3H, s), 9.71 (1H, s); MP: 201-203	
44	Ex3	4-(NHCO-Ph)-Ph	NMR2: 3.82 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=9.3 Hz), 10.07 (1H, s); MP: 169-171	
45	Ex4	 <chem>CCN(CC)CCNC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>	NMR2: 1.19 (6H, t, J=7.4 Hz), 2.72-2.75 (2H, m), 10.02 (1H, s); MP: 131-134	Ox
46	Ex6	4-CO ₂ H-Ph	NMR2: 3.86 (3H, s), 6.99 (2H, d, J=9.3 Hz), 12.32 (1H, br s); MP: 209-211	
47	Ex4	4-OH-Ph	NMR2: 3.84 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.88 (1H, s); MP: 177-179	
48	Ex4	4-NO ₂ -Ph	NMR2: 3.86 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.06-8.10 (3H, m); MP: 142-144	
49	Ex4	 <chem>COc1cc(C)ncn1</chem>	NMR1: 7.05 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.04 (3H, s); MP: 171-172	
50	Ex4	 <chem>COc1cc(C)cn(C)n1</chem>	NMR1: 7.58 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.40-3.28 (4H, m); MP: 158-159	
51	Ex4	3-Cl-4-OMe-Ph	NMR1: 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.13-3.24 (4H, m); MP: 158-159	
52	Ex4	 <chem>Cc1cc(Cl)ncn1</chem>	NMR1: 7.57 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=9.7 Hz), 3.86-3.74 (4H, m); MP: 161	
53	Ex4	4-Ac-3-CF ₃ -Ph	NMR2: 2.52 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.83 (1H, d, J=8.7 Hz); MP: 142-143	
54	Ex4	3-F-4-OMe-Ph	NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.13-3.24 (4H, m); MP: 155-156	
55	Ex4	 <chem>COc1ccc2c(c1)cnc3ccccc23</chem>	NMR1: 8.74 (1H, dd, J=4.4, 1.5 Hz), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.50-3.38 (4H, m); MP: 144-145	
56	Ex4	 <chem>COc1ccc2c(c1)occc2</chem>	NMR2: 3.85 (3H, s), 4.03-4.21 (4H, m), 6.46-6.49 (2H, m); MP: 187-188	
57	Ex4	4-SO ₂ NH ₂ -Ph	NMR2: 3.85 (3H, s), 7.05-7.10 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=9.3 Hz); MP: 213-214	
58	Ex3	4-Ac-3-OH-Ph	NMR2: 2.49 (3H, s), 3.86 (3H, s), 12.76 (1H, s); MP: 135-137	

表 7 (続き)

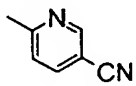
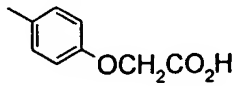
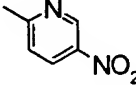
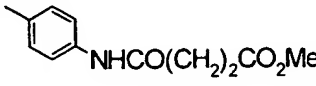
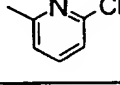
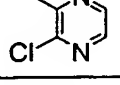
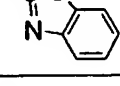
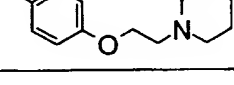
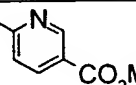

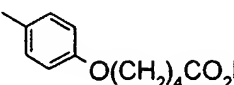
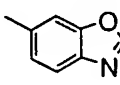
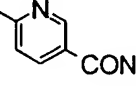
59	Ex4		NMR1: 8.43 (1H, d, J=1.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.87-3.82 (4H, m); MP: 162-163	
60	Ex6		NMR2: 3.84 (3H, s), 4.58 (2H, s), 12.90 (1H, br s); MP: 143-145	H ₂ O
61	Ex4		NMR1: 9.04 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.61 (1H, d, J=9.2 Hz); MP: 183-184	
62	Ex3		NMR2: 2.56-2.59 (4H, m), 3.59 (3H, s), 9.78 (1H, s); MP: 140-142	
63	Ex4		NMR1: 6.52 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.99 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.75-3.68 (4H, m); MP: 107-109	
64	Ex4		NMR1: 8.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.55-3.64 (4H, m); MP: 140-142	
65	Ex4		NMR1: 7.09-7.13 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.79-3.83 (4H, m); MP: 172-173	
66	Ex10		NMR2: 1.71-1.76 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=4.9 Hz); MP: 161-165	1.5 Ox
67	Ex14	2-Cl-4-Ac-Ph	NMR1: 7.04 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 2.56 (3H, s); MP: 164-165	
68	Ex4		NMR1: 8.81 (1H, d, J=2.5 Hz), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.88 (3H, s); MP: 157-159	
69	Ex4		NMR2: 1.20 (3H, t, J=6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 8.63-8.66 (1H, m); MP: 83-85	
70	Ex6		NMR2: 1.59-1.73 (4H, m), 3.85 (3H, s), 12.02 (1H, s); MP: 79-81	H ₂ O
71	Ex14		NMR1: 7.98 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.28-3.41 (4H, m); MP: 151-153	
72	Ex12		NMR2: 7.78 (1H, br), 7.16 (1H, br), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.87 (3H, s); MP: 243-244	
73	Ex3	4-CH ₂ OH-Ph	NMR2: 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.96 (1H, t, J=5.9 Hz); MP: 150-152	

表 7 (続き)

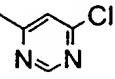
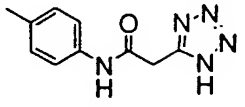
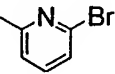
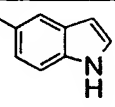
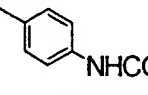
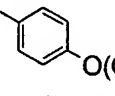
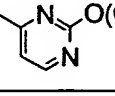
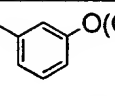
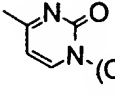
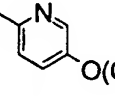
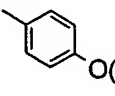
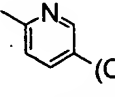
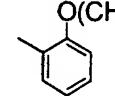
74	Ex4		NMR1: 8.41 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.98 (3H, s); MP: 119-120	
75	Ex10	4-Ac-3-OMe-Ph	NMR2: 2.44 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.53 (1H, s); MP: 117-118	0.5 H ₂ O
76	Ex4		NMR2: 4.09 (2H, S), 10.23 (1H, s), 16.22 (1H, br); MP: 217-219	0.5 H ₂ O
77	Ex4		NMR1: 6.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.00 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.75-3.66 (4H, m); MP: 144-145	
78	Ex4		NMR1: 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.31-3.18 (4H, m); MP: 193-194	
79	Ex6		NMR2: 3.85 (3H, s), 9.75 (1H, s), 12.09 (1H, br); MP: 167-170	
80	Ex6		NMR2: 1.28-1.43 (4H, m), 3.85 (3H, s), 11.97 (1H, br s); MP: 102-109	H ₂ O
81	Ex4		NMR2: 4.53 (1H, t, J=4.9 Hz), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.31-3.18 (4H, m), 2.81 (6H, s); MP: 180-181	Ox
82	Ex4	2-OMe-Ph	NMR2: 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87-7.02 (4H, m); MP: 162-163	
83	Ex6		NMR2: 1.91 (2H, quintet, J=6.8 Hz), 3.85 (3H, s), 12.12 (1H, br s); MP: 109-112	
84	Ex6		NMR2: 6.13 (1H, d, J=7.3 Hz), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.21 (1H, t, J=7.6 Hz); MP: 182-185	
85	Ex6		NMR1: 7.93 (1H, d, J=2.9 Hz), 3.97 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.57 (1H, t, J=7.1 Hz); MP: 122-124	
86	Ex10		NMR2: 1.22 (6H, t, J=7.3 Hz), 3.45-3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s); MP: 97-99	2 Ox H ₂ O
87	Ex6		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.3 Hz); MP: 190-191	
88	Ex6		NMR2: 1.66-1.80 (4H, m), 3.82 (3H, s), 12.01 (1H, s); MP: 176-178	
89	Ex12	4-(CONHMe)-Ph	NMR2: 2.75 (3H, d, J=3.5 Hz), 3.85 (3H, s), 8.13-8.18 (1H, m); MP: 140-141	

表 7 (続き)

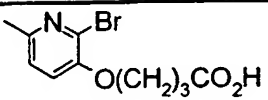
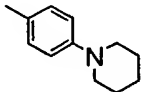
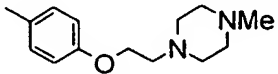
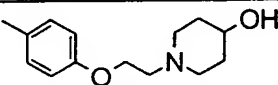
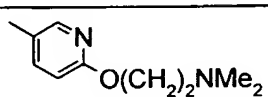
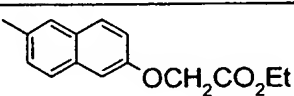
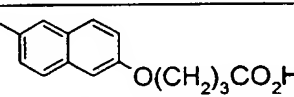
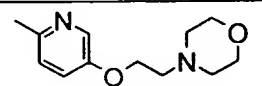
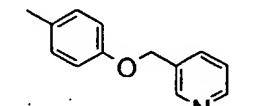
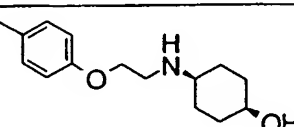
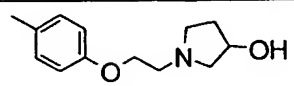
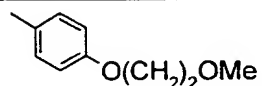
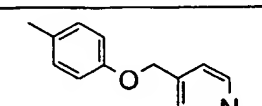
90	Ex6		NMR1: 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.00 (3H, s), 3.95 (3H, s), 2.65 (1H, t, J=7.1 Hz); MP: 189-191	
91	Ex15		NMR2: 1.45-1.52 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.83-6.88 (4H, m); MP: 135-137	0.5 H ₂ O
92	Ex4	4-NEt ₂ -Ph	NMR2: 1.30 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.23 (4H, q, J=7.0 Hz), 3.82 (3H, s); MP: 84-87	
93	Ex12	4-(CONMe ₂)-Ph	NMR2: 2.95 (6H, s), 3.82 (3H, s), 7.32 (2H, d, J=8.3 Hz); MP: 81-83	H ₂ O
94	Ex10		NMR2: 2.71 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=5.3 Hz); MP: 183 (dec)	2 Ox H ₂ O
95	Ex10		NMR2: 1.33-1.42 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=3.9 Hz); MP: 143-144	
96	Ex4		NMR2: 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.78 (6H, s); MP: 114-115	Ox H ₂ O
97	Ex21		NMR2: 6.97 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.71 (2H, s), 1.31 (3H, t, J=7.3 Hz); MP: 140-142	
98	Ex6		NMR1: 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=7.4 Hz); MP: 153-154	
99	Ex21		NMR2: 7.35 (1H, dd, J=9.0, 3.4 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.4 Hz), 2.78-2.76 (4H, m); MP: 163-165	Ox 0.5 H ₂ O
100	Ex10		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.94 (4H, s); MP: 137-139	
101	Ex10		NMR2: 1.12-1.23 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.90-6.97 (4H, m); MP: 202-205	Ox 0.5 H ₂ O
102	Ex10		NMR2: 2.15 (1H, br), 3.82 (3H, s), 4.23 (2H, t, J=5.3 Hz); F: 533	2 Ox
103	Ex10		NMR2: 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.00-4.02 (2H, m); MP: 104-108	
104	Ex10		NMR2: 3.82 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.93 (4H, s); MP: 140-142	

表 7 (続き)

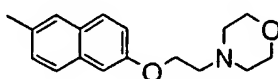
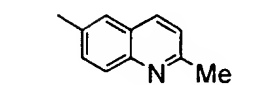
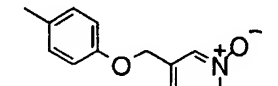
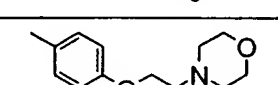
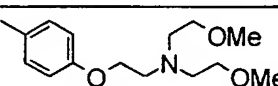
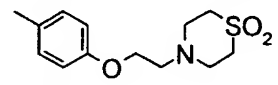
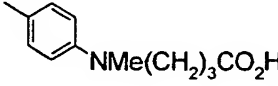
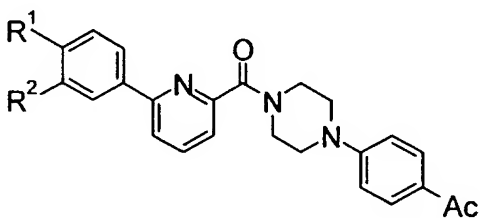
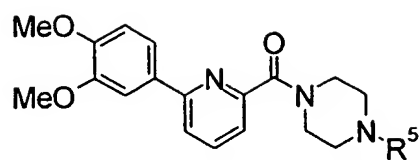
105	Ex21		NMR2: 7.37 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 4.28 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s); MP: 167-173	Ox 0.5 H ₂ O
106	Ex6		NMR2: 8.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.91 (3H, s); MP: 135-140	HCl H ₂ O
107	Ex10		NMR2: 5.06 (2H, s), 6.94 (4H, s), 8.28 (1H, br s); MP: 147-148	
108	Ex10		NMR2: 3.82 (3H, s), 4.13-4.16 (2H, m), 6.88-6.95 (4H, m); MP: 109-111	1.5 Ox
109	Ex10		NMR2: 3.28 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=5.4 Hz); F: 579	2 Ox
110	Ex10		NMR2: 3.82 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz); MP: 106-109	2 Ox 2 H ₂ O
111	Ex6		NMR2: 2.79 (3H, br s), 3.85 (3H, s), 12.06 (1H, s); MP: 138-139	H ₂ O

表 8



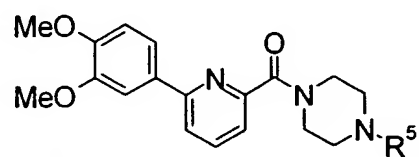
Ex	Syn	R ¹	R ²	Dat	Sal
112	Ex4	MeO	cPr-CH ₂ O	NMR1: 7.76 (1H, dd, J= 8.3, 1.0Hz), 2.53 (3H, s), 0.32-0.38 (2H, m); MP: 142-144	
113	Ex4	MeO	Cl	NMR1: 8.08 (1H, d, J= 2.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8Hz), 2.53 (3H, s); MP: 168-170	
114	Ex4	MeO	CHF ₂ O	NMR1: 7.07 (1H, d, J= 8.8 Hz), 6.62 (1H, t, J=74.8Hz), 2.54 (3H, s); MP: 160-162	
115	Ex4	MeO	F	F: 529 MP: 168-170	

表 9



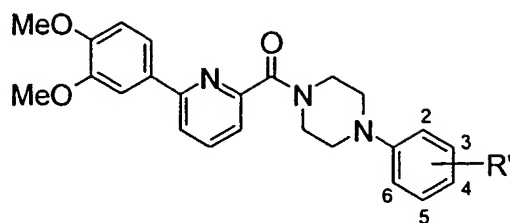
Ex	R ⁵	Ex	R ⁵	Ex	R ⁵	Ex	R ⁵
116	-Et	117	-CHO	118	-(2-Me-Ph)	119	-(3-CF ₃ -Ph)
120	-(2-F-Ph)	121	-(4-Cl-Ph)	122	-(2-OEt-Ph)	123	
124		125		126		127	
128		129		130		131	
132		133		134		135	
136		137		138		139	
140		141		142		143	
144		145		146		147	

表 10



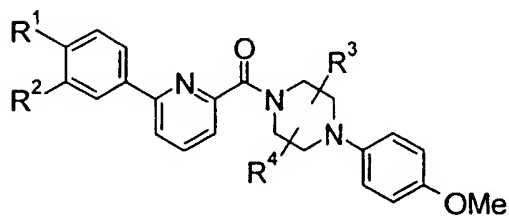
No	R ⁵	No	R ⁵	No	R ⁵	No	R ⁵
1		2		3		4	
5		6		7		8	
9		10		11		12	

表 1 1



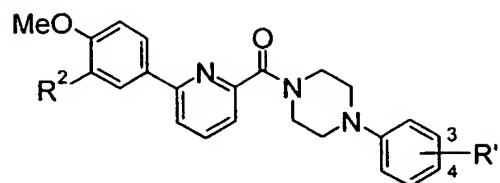
No	R'	No	R'	No	R'
13	4-Pip	14	4-O(CH ₂) ₃ -Pipr	15	4-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
16	4-Pyrr	17	4-SO(CH ₂) ₂ -Mor	18	4-CH ₂ NMe ₂
19	4-O(CH ₂) ₃ -Pip	20	4-SO(CH ₂) ₂ -Pipr	21	4-NMeCH ₂ CO ₂ H
22	4-O(CH ₂) ₃ -Pyrr	23	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ -Mor	24	4-O(CH ₂) ₃ (4-Me-Pipr)
25	4-SO(CH ₂) ₂ -Pip	26	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ -Pipr	27	4-SO(CH ₂) ₂ NMe ₂
28	4-SO(CH ₂) ₂ -Pyrr	29	4-NH(CH ₂) ₂ -Mor	30	4-SO(CH ₂) ₂ (4-Me-Pipr)
31	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ -Pip	32	4-NH(CH ₂) ₂ -Pipr	33	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ NMe ₂
34	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ -Pyrr	35	4-NMe(CH ₂) ₂ -Mor	36	4-SO ₂ (CH ₂) ₂ (4-Me-Pipr)
37	4-NH(CH ₂) ₂ -Pip	38	4-NMe(CH ₂) ₂ -Pipr	39	4-NH(CH ₂) ₂ NMe ₂
40	4-NH(CH ₂) ₂ -Pyrr	41	4-CO-Mor	42	4-NH(CH ₂) ₂ (4-Me-Pipr)
43	4-NMe(CH ₂) ₂ -Pip	44	4-CO-Pipr	45	4-NMe(CH ₂) ₂ NMe ₂
46	4-NMe(CH ₂) ₂ -Pyrr	47	3-CH=CHCO ₂ H	48	4-NMe(CH ₂) ₂ (4-Me-Pipr)
49	4-NHCH ₂ CO ₂ H	50	2-F-4-OMe	51	4-CO(4-Me-Pipr)
52	4-(4-Me-Pipr)	53	2-Me-4-OMe	54	4-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂
55	3-CO ₂ H	56	3-Ac-4-OMe	57	3-NMe ₂
58	3-Me-4-OMe	59	3,4-diCl	60	3-NHCO(CH ₂) ₂ NEt ₂
61	3-Ac-4-OH	62	2,4-diF	63	3-NHCO-Pip4
64	2,4-diCl	65	2,3-diOMe	66	3,4-(OCH ₂ O)
67	2,3-diF	68	2,3-diCl	69	3,4-diF
70	3,5-diF	71	3,5-diCl	72	2,4-diOMe
73	3,4-diOMe	74	3,5-diOMe	75	3,4,5-triOMe

表 1 2



	No: 76		No: 77		No: 78		No: 79	
--	--------	--	--------	--	--------	--	--------	--

表 1 3



$R^2 = \text{cPr-CH}_2\text{-O-}$

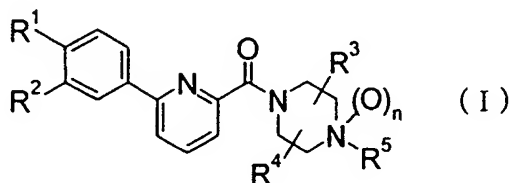
No	R'	No	R'	No	R'
80	4-OCF ₃	81	4-OCHF ₂	82	4-Ac
83	4-CH ₂ CO ₂ H	84	4-Mor	85	4-(CH ₂) ₃ CO ₂ H
86	4-OCH ₂ CO ₂ H	87	4-Pipr	88	4-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H
89	4-Pip	90	4-NHCH ₂ CO ₂ H	91	4-CH ₂ NMe ₂
92	4-Pyrr	93	4-(4-Me-Pipr)	94	4-NMeCH ₂ CO ₂ H
95	4-CO ₂ H	96	3-Cl	97	4-CO(4-Me-Pipr)
98	3-OMe	99	3-F	100	4-CONH(CH ₂) ₂ NMe ₂

$R^2 = \text{Cl}$

No	R'	No	R'	No	R'
101	4-OMe	102	4-Cl	103	4-F
104	3-OCF ₃	105	3-Ac	106	3-O(CH ₂) ₂ NMe ₂

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で示されるピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、H、ハロゲン、低級アルキル、O-低級アルキル、O-(ハロゲンで置換された低級アルキル)、 NH_2 、NH-低級アルキル、N(低級アルキル) $_2$ 、NHCO-低級アルキル、O-低級アルキレン-NH-低級アルキル、O-低級アルキレン-N(低級アルキル) $_2$ 、O-低級アルキレン-CO $_2R^0$ 、O-低級アルキレン-炭化水素環又は O-低級アルキレン-ヘテロ環、或いは R^1 及び R^2 が一体となって、O-低級アルキレン-O-

R^0 : H、低級アルキル又は CH_2 -(置換されていてもよいフェニル)、

R^3 及び R^4 : 同一又は互いに異なって、H、置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲン、CO $_2R^0$ 、CONH $_2$ 、CON(R^0)-(置換されていてもよい低級アルキル)、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、CO-(置換されていてもよい低級アルキル)、CO-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-(置換されていてもよいヘテロ環)又は CN、或いは R^3 及び R^4 が一体となって、低級アルキレン又はオキソ、

R^5 : H、低級アルキル、CO $_2R^0$ 、CONH $_2$ 、CON(R^0)-低級アルキル、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン-置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン-置換されていてもよいヘテロ環、低級アルケニレン-置換されていてもよい炭化水素環、低級アルケニレン-置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン- R^{51} 、低級アルキレン-CO $_2R^0$ 、CO-低級アルキル、CO-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-(置換されていてもよいヘテロ環)、CO-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、CO-O-低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、CO-O-低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ

環)、 $\text{CON}(\text{R}^0)(\text{R}^{56})$ 、 $\text{C}(\text{R}^{53})(\text{R}^{54})\text{-R}^{55}$ 又は低級アルキレン- $\text{C}(\text{R}^{53})(\text{R}^{54})\text{-R}^{55}$ 、

R^{51} : CO -低級アルキル、 CO -(置換されていてもよい炭化水素環)、 CO -(置換されていてもよいヘテロ環)、 CO -低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、 CO -低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、 CN 、 OH 、 O -低級アルキル、 O -(置換されていてもよい炭化水素環)、 O -(置換されていてもよいヘテロ環)、 O -低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、 O -低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、 S -低級アルキル、 S -(置換されていてもよい炭化水素環)、 S -(置換されていてもよいヘテロ環)、 S -低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、 S -低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、 $\text{NH}(\text{R}^0)$ 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^0)$ -(置換されていてもよい炭化水素環)、 $\text{N}(\text{R}^0)$ -(置換されていてもよいヘテロ環)、 $\text{N}(\text{R}^0)$ -低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、 $\text{N}(\text{R}^0)$ -低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、 $\text{N}(\text{R}^0)\text{CO}$ -低級アルキル、 $\text{N}(\text{R}^0)\text{CO}$ -(置換されていてもよい炭化水素環)、 $\text{N}(\text{R}^0)\text{CO}$ -(置換されていてもよいヘテロ環)、 $\text{N}(\text{R}^0)\text{CO}$ -低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)、 $\text{N}(\text{R}^0)\text{CO}$ -低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、 $\text{N}(\text{R}^0)\text{CO}$ - O -低級アルキル、 $\text{N}(\text{R}^0)\text{CO}$ - O -低級アルキレン-(置換されていてもよい炭化水素環)又は $\text{N}(\text{R}^0)\text{CO}$ - O -低級アルキレン-(置換されていてもよいヘテロ環)、

R^{53} 、 R^{54} 及び R^{55} : 同一又は互いに異なって、 H 、低級アルキル、 CO_2R^0 、 $\text{CON}(\text{R}^0)(\text{R}^{56})$ 、 R^{51} 、又は R^{56} 、

R^{56} : 置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン-置換されていてもよい炭化水素環、低級アルキレン-置換されていてもよいヘテロ環、低級アルキレン- R^{51} 又は低級アルキレン- CO_2R^0 、

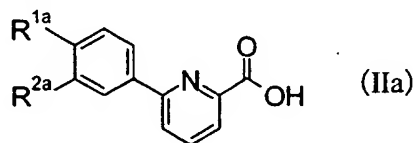
n : 0 又は 1、

但し、(1) R^5 が、 CO で結合する基、或いは H のとき、 n は 0 を示す、(2) R^3 及び R^4 がともに H のとき、 R^5 は、メチル、アセチル又はベンジル以外の基を示す。)

2. R^1 が O-C_{1-6} アルキル、 R^2 がハロゲン、 O-C_{1-6} アルキル又は O-C_{1-6} アルキレン-炭化水素環、 R^3 及び R^4 が、 H 、 C_{1-6} アルキル又はオキソである請求の範囲 1 記載のピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

3. R^5 が置換されていてもよい炭化水素環又は置換されていてもよいヘテロ環である請求の範囲 1 記載のピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

4. 1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、1-(4-{4-[6-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)エタノン、1-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン、4'-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}アセトアニリド、3-ジエチルアミノ-4'-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}プロパンアニリド、4-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)モルホリン、1-[2-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}フェノキシ)エチル]ピペラジン-4-オール、4-{2-[(6-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]ピペラジン-1-イル}-3-ピリジル)オキシ]エチル}モルホリン、trans-5-(4-{4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル}フェニル)ペンタン酸及び 1-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-カルボニル]-4-{4-[(1-オキシド-4-ピリジル)メトキシ]フェニル}ピペラジンからなる群から選択される請求の範囲 1 記載のピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。
5. 請求の範囲 1 記載のピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
6. 4 型ホスホジエステラーゼ阻害剤である請求の範囲 5 記載の医薬組成物。
7. 呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲 6 記載の医薬組成物。
8. 気管支喘息の予防又は治療剤である請求の範囲 7 記載の医薬組成物。
9. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)の予防又は治療剤である請求の範囲 7 記載の医薬組成物。
10. 一般式 (IIa) で示されるピリジンカルボン酸誘導体。



(式中、

R^{1a} : ハロゲン、低級アルキル、O-低級アルキル、O-(ハロゲンで置換された低級アルキル)、 NH_2 、NH-低級アルキル、N(低級アルキル)₂、NHCO-低級アルキル、O-低級アルキレン-NH-低級アルキル、O-低級アルキレン-N(低級アルキル)₂、O-低級

アルキレン-CO₂R⁰、O-低級アルキレン-炭化水素環又はO-低級アルキレン-ヘテロ環、

R^{2a} : H、又は R^{1a} に記載の基、

或いは R^{1a} 及び R^{2a} が一体となって-O-低級アルキレン-O-を示す。

但し、(1) R^{2a} が H のとき、R^{1a} はメチル、エチル、OMe、NH₂、NHMe 又は Cl 以外の基を、(2) R^{2a} がメチルのとき、R^{1a} はメチル以外の基をそれぞれ示す。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D213/81, 213/89, 401/12, 401/14, 405/12, 405/14, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 453/02, A61K31/439, 31/4418, 31/4427, 31/443, 31/4433, 31/4436, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D213/81, 213/89, 401/12, 401/14, 405/12, 405/14, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 453/02, A61K31/439, 31/4418, 31/4427, 31/443, 31/4433, 31/4436, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/12461 A1 (Pfizer Inc.), 09 June, 1994 (09.06.94), Full text & JP 8-501318 A & EP 672031 A1 & US 5814651 A	1-10
A	WO 96/40636 A1 (Pfizer Inc.), 09 December, 1996 (09.12.96), Full text & JP 2001-527508 A	1-10
A	AHMAD, D., et al., Bioconversion of 2-hydroxy-6-oxo-6-(4'-chlorophenyl)hexa-2,4-dienoic acid, the meta-cleavage product of 4-chlorobiphenyl., J. Gen. Microbiol., 1991, Vol.137, No.6, p.1375-1385	10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2002 (03.09.02)

Date of mailing of the international search report
17 September, 2002 (17.09.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HONMA, Y., et al., Antiallergic agents. 2. N-(1H-Tetrazol-5-yl)-6-phenyl-2-pyridinecarbo- -xamides., J. Med., Chem., 1983, Vol.26, No.10, p.1499-1504	10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05926

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/496, 31/506, 31/5355, 31/5377, 31/55, A61P1/00, 1/04,
1/16, 9/04, 9/10, 11/00, 11/04, 11/06, 13/12, 19/02, 29/00,
31/04, 31/12, 37/00, 43/00,

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/496, 31/506, 31/5355, 31/5377, 31/55, A61P1/00, 1/04,
1/16, 9/04, 9/10, 11/00, 11/04, 11/06, 13/12, 19/02, 29/00,
31/04, 31/12, 37/00, 43/00,

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. CI ⁷ C07D213/81, 213/89, 401/12, 401/14, 405/12, 405/14, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 453/02, A61K31/439, 31/4418, 31/4427, 31/443, 31/4433, 31/4436, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/506, 31/5355, 31/5377, 31/55, A61P1/00, 1/04, 1/16, 9/04, 9/10, 11/00, 11/04, 11/06, 13/12, 19/02, 29/00, 31/04, 31/12, 37/00, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. CI ⁷ C07D213/81, 213/89, 401/12, 401/14, 405/12, 405/14, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 453/02, A61K31/439, 31/4418, 31/4427, 31/443, 31/4433, 31/4436, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/506, 31/5355, 31/5377, 31/55, A61P1/00, 1/04, 1/16, 9/04, 9/10, 11/00, 11/04, 11/06, 13/12, 19/02, 29/00, 31/04, 31/12, 37/00, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 94/12461 A1 (PFIZER INC.) 1994. 06. 09 全文を参照。 &JP 8-501318 A &EP 672031 A1 &US 5814651 A	1-10
A	WO 96/40636 A1 (PFIZER INC.) 1996. 12. 09 全文を参照。 &JP 2001-527508 A	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 03. 09. 02		国際調査報告の発送日 17.09.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	AHMAD, D., etl.al., Bioconversion of 2-hydroxy-6-oxo-6-(4'-chlorophenyl)hexa-2,4 -dienoic acid, the meta-cleavage product of 4-chlorobiphenyl. J. Gen. Microbiol., 1991, Vol.137, No.6, p.1375-1385	10
A	HONMA, Y., et.al. Antiallergic agents. 2. N-(1H-Tetrazol-5-yl)-6-phenyl-2-pyr idinecarboxamides. J. Med. Chem., 1983, Vol.26, No.10, p.1499-1504	10